

Aus dem Physiologischen Institut der Philipps-Universität
in Marburg / Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Hensel

**Reaktion der lokalen Myokarddurchblutung
von wachen, frei beweglichen Hunden und
narkotisierten Katzen auf orale und
parenterale Applikation der Substanz
Crataegutt-100**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Claudia Roddewig
aus Eltville

Marburg 1975

Aus dem Physiologischen Institut der Philipps-Universität
in Marburg / Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Hensel

**Reaktion der lokalen Myokarddurchblutung
von wachen, frei beweglichen Hunden und
narkotisierten Katzen auf orale und
parenterale Applikation der Substanz
Crataegutt-100**

**INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg**

vorgelegt von
Claudia Roddewig
aus Eltville

Marburg 1975



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 6.5.1975

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. H. Hensel
Correferent: Prof. Dr. W. Schmid



Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	3
B. Zu der Substanz	3
C. Methode	5
I. Meßprinzip	5
II. Versuchsanordnung	6
1. Chronische Versuche an Hunden mit flexiblen Myokardsonden	6
2. Akute Versuche an Katzen mit Drahtsonden	7
III. Operationstechnik	7
1. Implantation der flexiblen Myokardsonden	7
2. Implantation der Drahtsonden	8
IV. Durchführung der Versuche	9
1. Langfristige Registrierung der Myokarddurchblutung von wachen, frei beweglichen Hunden	9
2. Messung der Myokarddurchblutung und des Blutdruckes von narkotisierten Katzen	10
D. Ergebnisse	10
I. Änderung der Myokarddurchblutung von nichtnarkotisierten Hunden	10
1. Spontaner Verlauf der Myokarddurchblutung von 5 Versuchstieren	10
2. Erläuterung zur Ergebnisauswertung bei einem Versuchstier	11
3. Reaktion der Myokarddurchblutung auf verschiedene Dosierungen der Substanz Crataegutt-100	13
4. Langzeiteffekt von Crataegutt-100	17
II. Änderung der Myokarddurchblutung von narkotisierten Katzen	19
1. Aufzeichnung eines Einzelversuches	19
2. Reaktion der Myokarddurchblutung auf Crataegutt-100-Injektionen	20
E. Diskussion	23
F. Zusammenfassung	26
G. Tabellen	27
H. Literatur	50

A. Einleitung

Mit dem steigenden Bedarf an geeigneten cardiotropen Substanzen wurde auch die Crataegus-Forschung in den letzten Jahrzehnten verstärkt betrieben, wobei man die aus dem Weißdorn isolierten Extrakte in Tierversuchen sowie klinischen Studien testete. Das breite Wirkungsspektrum dieser Inhaltsstoffe zeigt sich in der erfolgreichen Anwendung bei kompensierten Vitien, Rhythmusstörungen, Altersherz und vor allen Dingen bei Durchblutungsstörungen der Coronargefäße.

1961 isolierte Weinges einen neuen Crataegus-Inhaltsstoff, der von Trunzler und Schuler in tierexperimentellen Studien auf seinen Wirkungsmodus hin untersucht wurde (Weinges, Kloss, Trunzler und Schuler, 1971).

Die Aufgabe der hier vorliegenden Arbeit besteht darin, den Einfluß dieses neu isolierten Extraktes Crataegutt-100, Charge "5341", auf die Myokarddurchblutung in Versuchen an wachen, frei beweglichen Hunden sowie narkotisierten Katzen mit Hilfe der Wärmeleitsonde nach Hensel in verschiedenen Dosierungen zu prüfen.

B. Zu der Substanz

Bei Untersuchungen über Gerbstoffe isolierte Weinges 1961 aus Crataegusfrüchten, Blättern und Blüten dimere und oligomere Procyanidine. Auch in anderen Pflanzen fand man diese Verbindungen (Weinges, Kloss und Jaggy 1972).

Die hier zu untersuchende Substanz, Crataegutt-100¹⁾, besteht aus Procyanidinen bzw. Dehydro-catechinen mit einem mittleren Molekulargewicht von 1800, die sich durch Dehydrierungspolymerisation der Catechine (Polyhydroxy-flavanole) ableiten. Der Grundkörper der Catechine oder 5, 7, 3', 4'-Tetrahydroxyflavanol- (3), mit der Summenformel $C_{15}H_{14}O_6$, besitzt zwei Chiralitätszentren, so daß er in 4 optischen und 2 racemischen Formen vorliegen kann. In der Natur trifft man hauptsächlich (+) Catechine und (-) Catechine an. Die durch enzymatische Dehydrierung entstandenen dimeren und oligomeren Dehydro-catechine sind aus zwei bzw. sechs Grundeinheiten aufgebaut.

1) Hersteller: Dr. Willmar Schwabe G.m.b.H., Karlsruhe

1971 untersuchten Weinges, Kloss und Trunzler die Wirkung der Procyanidine am isolierten Meerschweinchenherz nach Langendorff. Die Substanz verursachte einen positiv inotropen Effekt und eine erhebliche Steigerung des Coronardurchflusses um 117 %. Ein weiterer Versuch wurde am Mesenterium von Ratten durchgeführt. Die durch Hypophysin bewirkte arterielle Konstriktion konnte durch i.v. Gabe von Procyanidinen vollkommen aufgehoben werden. Diesen Erstuntersuchungen folgten 1973 weitere Versuchsreihen am isolierten Meerschweinchenherz nach Langendorff sowie am Ganztierpräparat (Trunzler, persönliche Mitteilung, 1973). Unter dem Einfluß von Crataegutt-100 konnte eine cardiotrope und glattemuskuläre Wirkung festgestellt werden, die einem durch eine sympathomimetischen Substanz hervorgerufenen Effekt qualitativ entsprach, wie sich u.a. an einem mit Reserpin vorbehandelten Herzen zeigen ließ. Neben anderen Wirkungserscheinungen wie Darmerschaffung, verlängerte Toleranz gegenüber β -Rezeptorenblockern, erscheinen der langanhaltende Anstieg der Coronardurchblutung und der dilatatorische Effekt in der Peripherie bedeutsam. Herzfrequenz und Kontraktionskraft wurden unter Verabreichung von Crataegutt-100 ebenfalls gesteigert, jedoch quantitativ geringer als man es unter Gabe einer sympathomimetischen Substanz erwartet. Keine der bisher isolierten Crataegus-Inhaltsstoffe wiesen unter gleichen Bedingungen ein so breites Wirkungsspektrum auf wie eben diese Procyanidine.

Bezüglich des Wirkungsmechanismus wird vermutet, daß Crataegutt-100 über eine veränderte Membranpermeabilität einen verstärkten Ca-Einstrom in die Zelle bewirkt und dadurch die Myofibrillen-ATPase aktiviert. Einen Anhaltspunkt für diesen Mechanismus, der ebenfalls für die Wirkung der Katecholamine verantwortlich gemacht wird, geben u.a. Versuche, in denen eine Überdosierung von Substanzen wie Chinidin und Barbiturate zu einer Hemmung des Ca-Transportes in die Zelle führte. Durch Verabreichung von Crataegutt-100 wurde die durch die Hemmung verursachte Kontraktionsverminderung am Herzen aufgehoben.

C. Methode

I. Meßprinzip

Die thermische Durchblutungsmessung, die in Form des needle flow recorder bzw. geheizten Thermoelementes von Gibbs 1933 entwickelt wurde, findet unter ständiger Verbesserung in Form der Wärmeleitsonden nach Hensel (1954, 1959, 1963, 1964) immer mehr Verwendung in Klinik und Forschung. Es sind kurz- und langfristige Durchblutungsregistrierungen verschiedener Organgewebe möglich, wie Hensel (1956) sowie Betz, Braasch und Hensel (1961), Betz und Benzing (1963) und Schmahl und Betz (1964) zeigten.

Das Meßprinzip besteht darin, einen Thermostrom zu registrieren, der zwischen der geheizten und der ungeheizten Lötstelle eines Thermoelements fließt. Die Übertemperatur der geheizten Lötstelle ändert sich in Abhängigkeit von der Durchblutung des Gewebes, in dem das Thermoelement liegt. Je größer die Wärmekonvektion durch das vorbeifließende Blut, um so geringer ist die Temperaturdifferenz zwischen beiden Lötstellen. Wird die Heizstromstärke konstant gehalten, ändert sich die Wärmetransportzahl umgekehrt proportional zur Übertemperatur nach der Formel:

$$\lambda = \frac{I^2 \cdot K}{\Delta T}$$

mit der Dimension $\text{cal/cm sec } ^\circ\text{C}$, wobei I die Heizstromstärke in A, ΔT die Temperaturdifferenz in $^\circ\text{C}$ und K eine Materialkonstante mit der Dimension cal/cm sec A^2 ist, die durch Eichung in 10 % Gelatine mit einer Wärmetransportzahl von $12,5 \cdot 10^{-4} \text{ cal/cm sec } ^\circ\text{C}$ ermittelt wird. Eine lineare Beziehung zwischen Durchblutung und Wärmetransportzahl ist aber nur dann gegeben, wenn sich das Thermoelement in einem Gewebegebiet mit terminaler Strombahn befindet und ein Wärmeabtransport isotrop erfolgen kann. Einen gekrümmten Kurvenverlauf der Durchblutungs-Wärmetransportzahlbeziehung findet man bei hohen Durchblutungswerten und bei ungünstiger Lage des Thermoelementes an größeren Gefäßen. Wie Hensel und

Bock am Muskel (1955) feststellten, verändert der statische Blutgehalt die Wärmetransportzahl, die für Blut und Gewebe nahezu gleich ist ($1,14 \cdot 10^{-3} \text{ cal/cm sec } ^\circ\text{C}$), weniger als 1 %. Eine Änderung der Wärmetransportzahl ist daher nur auf Wärmekonvektion zurückzuführen.

Um eine Beziehung zwischen Wärmetransportzahl und Durchblutung in ml Blut/g Gewebe herstellen zu können, kann man eine Eichung mit Hilfe der $^{85}\text{Krypton}$ -Clearance-Methode bei gleichzeitiger Messung der Wärmetransportzahl durchführen (Hensel, Betz und Du Mesnil de Rochemont 1966). Erst bei stärkerer Durchblutung wird die Proportionalität zwischen Wärmetransportzahl und Durchblutung verlassen, indem die Wärmetransportzahl langsamer ansteigt als die Durchblutungswerte in ml Blut/g Gewebe.

II. Versuchsanordnung

1. Chronische Versuche an Hunden mit flexiblen Myokardsonden.

Bei Schäferhunden mit einem Gewicht von 15-30 kg wurden flexible Myokardsonden implantiert. Sie bestehen aus zwei im Abstand von 10 mm parallel verlaufenden Goldspitzen, die jeweils ein Kupfer-Konstantanelement enthalten und alternativ mit Gleichstrom geheizt werden können. Dadurch ist eine längere Verwendbarkeit der Sonde gewährleistet, falls ein Heiz- oder Meßelement ausfällt. 20 mm verlaufen die Leitungen der beiden Goldspitzen getrennt bis zu einem Kunststoffknopf von 10 mm Durchmesser. Von dort sind sie gemeinsam in einen Silikonschlauch von 45 cm Länge eingebettet und enden in einem Kunststoffsockel mit 5 Mikrobuchsen, die den Anschluß an den Fluvographen ermöglichen. Die Verbesserungen gegenüber den früheren flexiblen Myokardsonden bestehen darin, daß die Goldspitzen nun bis zum Kunststoffknopf eingezogen werden können mit dem Zweck, den oft auftretenden Brüchen an den Sondenspitzen vorzubeugen. Ebenfalls verändert wurde der Abstand der Platten

des als Hautstecker dienenden Kunststoffsockels um 1 mm, so daß ein besseres Einknöpfen in die Haut ohne Gefahr von Drucknekrosen ermöglicht ist.

Als Meßgerät stand ein serienmäßiger Fluvograph²⁾ zur Verfügung.

Um die Tiere möglichst wenig zu beeinträchtigen, wurde auf eine fortlaufende Registrierung des arteriellen Blutdrucks verzichtet, nachdem frühere Versuche (Mävers und Hensel 1974) ergeben hatten, daß orale Gaben von Crataegutt in der hier verwendeten Dosierung den Blutdruck nicht nennenswert verändern.

2. Akute Versuche an Katzen mit Drahtsonden

Das Gewicht der Tiere differierte zwischen 1,5 und 3 kg. Die sehr feine und daher bruchempfindliche Drahtsonde besteht aus einer 140 cm langen Litze, die an ihrem Ende in eine 4,2 cm lange Nadel eingelassen ist, mit deren Hilfe man die Drahtsonde ins Myokard einziehen kann. 15 cm von der Nadel entfernt befindet sich die erste und 8 mm steckerwärts die zweite Lötstelle eines Kupfer-Konstantanthermoelements. Beide Lötstellen sind ebenfalls alternativ heizbar. 30 cm verläuft die Litze ohne Silikonschlauch, um die Beweglichkeit und Biegsamkeit der Drahtsonde im Thoraxraum zu erhalten. Die restlichen 110 cm der Litze enden in einem Stecker mit 6 Mikrobuchsen, der die Verbindung zum Fluvographen herstellt. Es wurde mit einem neueren Modell des Fluvographen gearbeitet, das zusätzlich die Absoluttemperatur der Meß- bzw. Heizpositionen registrieren kann.

III. Operationstechnik

1. Implantation der flexiblen Myokardsonde

Unter Nembutalnarkose und künstlicher Beatmung mittels In-

2) Hersteller: Hartmann & Braun A.G., Frankfurt / Main

tubation wurden zwei Hautschnitte gelegt. Der erste befand sich über dem 4. bzw. 5. ICR, wo der Herzspitzenstoß am deutlichsten spürbar war. Der zweite lag in der verlängerten Linie des ersten am Rücken des Tieres, wo der Kunststoffsockel bzw. Stecker der Sonde in die erste Hautschicht eingeknüpft und mit zwei Knopfnähten fixiert wurde. Die Leitungen verliefen nun in der ersten Hautschicht entlang des Rückens zum 4. bzw. 5. ICR. Es erfolgte die Eröffnung des Brustraumes und des Herzbeutels. Die Goldspitzen wurden mit Hilfe von zwei durch die jeweiligen Bohrungen in den Spitzen geführten Supramidfäden basoapical in die mittlere Myokardschicht eingezogen. Die Heiz- bzw. Meßpositionen lagen 5-7 mm tief im Gebiet des Ramus descendens der linken Coronararterie. Die durch die drei Bohrungen geführten Supramidfäden wurden durch das Epikard gezogen und verknotet, so daß die Sondenspitzen fixiert blieben. Nach Verknoten der vorher gelegten Perikardfäden wurden die einzelnen Schichten der Wunde vernäht. Die Wunde selbst wurde mit einer Kunstharzlösung "Nobecutan" abgedichtet.

2. Implantation der Drahtsonde

Ebenfalls unter Nembutalnarkose wurden Arterien- und Venenkatheter in die A. carotis bzw. V. jugularis oder A. und V. femoralis gelegt und eine Trachealkanüle eingesetzt, die an die Atempumpe angeschlossen wurde. Nachdem der Thorax über dem Sternum eröffnet war, erfolgte die Freilegung des Herzens durch Eröffnung des Herzbeutels. Die Sonde wurde mit Hilfe der Nadel apicobasal in das Versorgungsgebiet des R. descendens der linken Coronararterie eingezogen, wobei sie in der mittleren Myokardschicht lag. Die Litze wurde in einer Schleife aus dem Thoraxraum geführt. Das Perikard wurde mittels Zickzack-Naht und der Thoraxraum mit einigen Klemmen verschlossen. Eine Wasserstrahlpumpe saugte die Restluft aus dem Thorax, so daß nach Abstellen der Atempumpe die Spontanatmung des Tieres wieder einsetzte. Der Arterienkatheter wurde zur Registrierung des Blutdruckes an ein Statham-Element angeschlossen.

IV. Durchführung der Versuche

1. Langfristige Registrierung der Myokarddurchblutung von wachen, frei beweglichen Hunden.

Vor dem operativen Eingriff wurden die Tiere an Holzboxen ausreichender Größe gewöhnt, in denen sie während der Versuchsdauer untergebracht werden sollten. Nach der Operation erholten sich die Versuchstiere erstaunlich schnell und standen bereits am nächsten Tag wieder auf den Beinen. Um die Tiere für eine ruhige Messung vorzubereiten, ließ man ihnen vor Versuchsbeginn genügenden Auslauf. Trotzdem verhielten sich die Hunde in den ersten 1 1/2 Stunden weit- aus lebhafter als im weiteren Tagesverlauf. Die recht hohen Ausgangswerte, die aus den Wärmetransportzahlen der ersten 1 1/2 Stunden gemittelt werden und als Vergleichswerte für die Durchblutungsänderung im weiteren Tagesverlauf dienen, sind wahrscheinlich auf dieses morgendliche Verhalten der Tiere zurückzuführen.

Zwischen Operationstag und erstem Meßtag wurde ein Zeitraum von ca. 14 Tagen eingelegt, um die Einheilung des Steckers und die ca. 1-2 mm breite Bindegewebsbildung um die Sonden- spitzen abzuwarten, die zu Schwankungen der Wärmetransport- zahl führen kann.

Die Änderung der Durchblutung ohne Einfluß einer Substanz wurde 10 Tage lang registriert. Anschließend wurde die Messung unter dreimaliger oraler Applikation von Cratae- gutt-100 um 10⁰⁰, 12⁰⁰ und 14⁰⁰ h fortgesetzt, wobei die Substanz unter Dosenfutter konstanter Menge gemischt wurde. Es traten auch bei hohen Crataegutt-100-Dosen keine gastro- intestinalen Störungen auf.

Die Versuche wurden dann abgebrochen, wenn die Sonde durch Bruch oder Flüssigkeitseintritt defekt war. Durch später durchgeführte Sektionen wurde die regelrechte Lage der Sondenspitzen im Myokard überprüft. Bei einem Versuchstier hatte sich nach Dislokation wegen ungenügender Fixierung des neuen Sondentyps ein vom Perikard ausgehender faust- großer Bindegewebstumor gebildet.

2. Messung der Myokarddurchblutung und des Blutdruckes von narkotisierten Katzen

Die Änderung der Myokarddurchblutung sowie die Blutdruckschwankungen wurden durchschnittlich 7-8 Stunden registriert. Ein geheizter Kleintier-Operationstisch, auf dem das Versuchstier lag, verhinderte eine Unterkühlung während der Versuchsdauer. Die Blutdruckwerte wurden von einem Statham-Element über eine Hellige-Meßbrücke und Zwischenwiderstände auf den 2. Kanal des Fluvographen geleitet. Der Venenkatheter lag in einem bei 37 °C gehaltenen Wasserbad, um die durch den Katheter injizierte Flüssigkeit vorzuwärmen. Die Dauer der Injektion betrug zwischen 2 und 4 Minuten je nach Dosierung. Unter gleichen Bedingungen wurden Leerversuche mit Ringerlösung durchgeführt.

Gegen Ende der Versuche zeigten sich bei fast allen Tieren Kreislaufschwächen, die wohl auf die lange Narkosezeit zurückzuführen sind. Auch war die Ansprechbarkeit auf die Substanz nicht mehr so ausgeprägt wie zu Beginn der Messungen. Durch Verabreichung gesättigter KCl-Lösung wurden die Versuche beendet und die regelrechte Lage der Lötstellen in der mittleren Myokardschicht durch Herzschnitte geprüft.

D. Ergebnisse

I. Änderung der Myokarddurchblutung von nichtnarkotisierten Hunden

1. Spontaner Verlauf der Myokarddurchblutung von 5 Versuchstieren

Die in Abb. 1 gezeigte Kurve ist repräsentativ für die spontane Myokarddurchblutung aller Versuchstiere ohne medikamentöse Beeinflussung und setzt sich aus 52 Tagesversuchen zusammen.

Die Spontandurchblutung sinkt ab 10³⁰ h unter den morgendlichen

Ausgangswert, was eventuell mit der Lebhaftigkeit der Tiere in den Morgenstunden in Zusammenhang steht. Eine dem Tagesrhythmus entsprechende Durchblutungsverminderung tritt geringgradig gegen 11⁰⁰ h und verstärkt gegen 14⁰⁰ und 16⁰⁰ h auf.

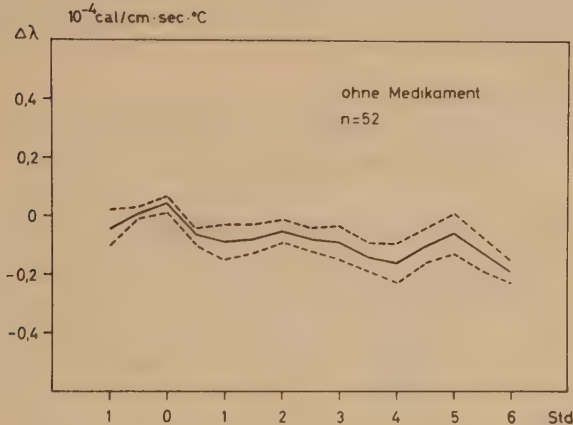


Abb. 1: Änderung der Spontandurchblutung ohne medikamentöse Beeinflussung. Mittelwerte von Versuchen an verschiedenen Tagen bei 5 Hunden. Gestrichelte Linien: Standardabweichung des Mittelwertes

2. Erläuterung zur Ergebnisauswertung bei einem Versuchstier

Am Beispiel des Durchblutungsverlaufes eines Versuchstieres soll demonstriert werden, aus welchen Werten sich die später dargestellten Kurvenverläufe zusammensetzen (Abb. 2).

Wie früher bereits angedeutet, ergeben sich die $\Delta\lambda$ -Werte durch Vergleich des Mittelwertes der Wärmetransportzahlen jeder halben Stunde mit dem Ausgangswert, der aus den ersten 1 1/2 Stundenwerten gemittelt wird. Durch Berechnung der Mittelwerte aus 11 Versuchstagen entsteht die Sammelkurve

der Spontandurchblutung (obere Kurve) mit ihrer mittleren Standardabweichung (gestrichelte Linie).

Nach dem gleichen Prinzip läßt sich die Wirkkurve aus 12 Versuchstagen ermitteln (mittlere Kurve), die den Durchblutungsverlauf bei Verabreichung von $3 \times 50 \text{ mg/kg}$ Crataegutt-100 demonstriert.

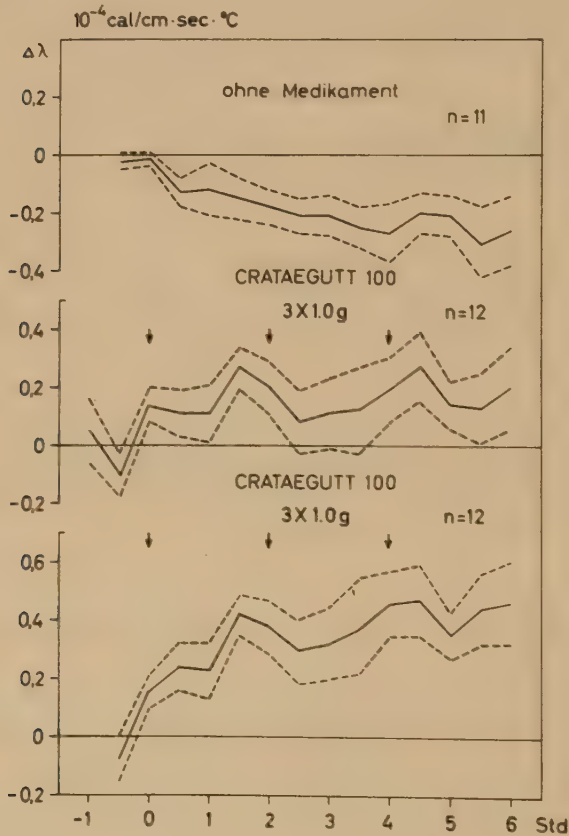


Abb. 2: Änderung der Wärmetransportzahl auf dreimalige Verabreichung von 50 mg/kg Crataegutt-100. Mittelwerte von Versuchen an verschiedenen Tagen bei einem Hund. Gestrichelte Linien: Standardabweichung des Mittelwertes

Um die Abweichung der Myokarddurchblutung unter Einfluß von Crataegutt-100 vom spontanen Durchblutungsverlauf deutlich hervorzuheben, werden die Werte der spontanen Durchblutung gleich 0 gesetzt und die Differenz zur Wirkkurve gebildet. Nach diesem Prinzip entsteht die Differenzkurve (untere Kurve), die den Wirkungsgrad der Substanz am deutlichsten darstellt.

3. Reaktion der Myokarddurchblutung auf verschiedene Dosierung der Substanz Crataegutt-100

Eine Aufstellung der Differenzkurven in der Reihenfolge der jeweils verabreichten Crataegutt-100-Dosen soll über die dosisabhängige Effektivität Aufschluß geben (Abb. 3). Die in den Versuchen niedrigste Dosis von 0,2 g wurde einem 16 kg schweren Tier dreimal täglich oral verabreicht. Das entspricht einer Dosierung von 12 mg/kg. Die Differenzkurve zeigt einen 1 1/2 Stunden dauernden, zweigipfligen Anstieg der Wärmetransportzahl. Bis zur 2. Crataegutt-100-Gabe fällt die Durchblutung auf die Hälfte des durch die 10⁰⁰h-Fütterung verursachten Wirkungsniveaus ab, um dann eine halbe Stunde nach 2. und 3. Applikation kontinuierlich 1 bzw. 1 1/2 Stunden über das bereits erreichte Wirkungsniveau anzusteigen.

Unter Verfütterung von 3 x 0,5 g, entsprechend 15 mg/kg, Crataegutt-100 an ein recht altes und schweres Tier (30 kg) ließ sich gegenüber der Spontandurchblutung keine signifikante Durchblutungssteigerung feststellen. Zwar liegt eine geringfügige Wärmetransportzahlerhöhung nach der 10⁰⁰ h - und eine halbe Stunde nach der 14⁰⁰h-Gabe vor, jedoch sinkt die Durchblutung zwischen 11⁰⁰ und 14⁰⁰h sogar unter die $\Delta \lambda$ -Werte des spontanen Durchblutungsverlaufes ab.

Die gleiche Crataegutt-100-Menge bei einem 5 kg leichteren Tier, entsprechend einer Dosierung von 20 mg/kg, erbrachte ein deutliches Ergebnis. Auch hier liegt wie bei der ersten

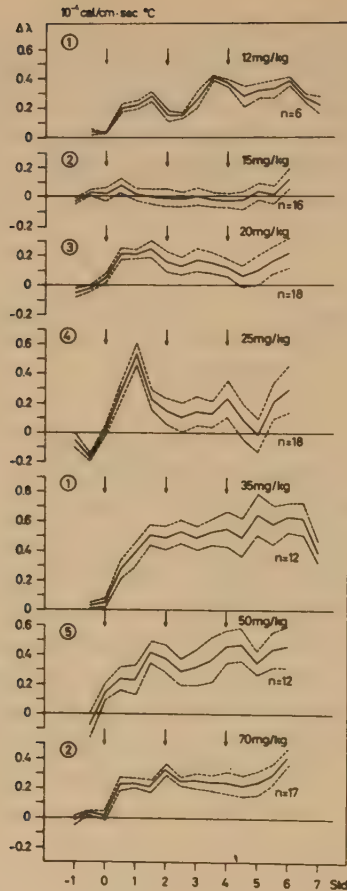


Abb. 3: Änderung der Wärmetransportzahl unter verschiedenen Dosierungen von Crataegutt-100, aufgetragen über der auf Null reduzierten Spontandurchblutung. Mittelwerte von Versuchen an verschiedenen Tagen bei 5 Hunden. Die Zahlen im Kreis bezeichnen die Versuchstiere. Gestrichelte Linien: Standardabweichung des Mittelwertes

Kurve ein 1 1/2-stündiger, zweigipfliger Durchblutungsanstieg vor. Jeweils eine halbe Stunde nach 2. und 3.

Crataegutt-100-Applikation setzt eine Durchblutungserhöhung ein, die jedoch nicht über die in der ersten Tageshälfte erreichten $\Delta\lambda$ -Werte hinausgeht.

Bei einem 20 kg schweren Tier wurde die Myokarddurchblutung unter einer Dosierung von 25 mg/kg beobachtet. Auffallend ist der nach der 10⁰⁰h-Fütterung sofort eintretende Gipfelanstieg auf $\Delta\lambda = + 0,53 \cdot 10^{-4}$ cal/cm sec °C. Er ist bedingt durch den zu diesem Zeitpunkt sehr niedrigen Spontandurchblutungswert von $\Delta\lambda = - 0,24 \cdot 10^{-4}$ cal/cm sec °C, mit dem der Durchblutungsanstieg unter Crataegutt-100-Einfluß von $\Delta\lambda = + 0,29 \cdot 10^{-4}$ cal/cm sec °C verglichen wird. Ab 11⁰⁰h sinkt die Durchblutung auf ein viertel des 1. Gipfelwertes ab. Nach nochmaligem Gipfelanstieg auf $\Delta\lambda = + 0,24 \cdot 10^{-4}$ cal/cm sec °C nimmt die Durchblutung kontinuierlich ab und zeigt um 15⁰⁰h gegenüber der Spontandurchblutung keine Erhöhung mehr. Der Effekt der 3. Fütterung macht sich somit erst ab 15⁰⁰h bemerkbar und bringt eine Durchblutungsänderung von $\Delta\lambda = + 0,30 \cdot 10^{-4}$ cal/cm sec °C mit sich.

Die verfütterte Dosis an das erstgenannte Tier wurde von 3 x 0,2 g auf 3 x 0,5 g erhöht. Man kann deutlich erkennen, daß eine Dosierung von 35 mg/kg eine weitaus größere Wirkung erbringt und eine kontinuierliche Durchblutungssteigerung über 6 1/2 Stunden erfolgt. Nach der ersten Crataegutt-100-Fütterung wird ein $\Delta\lambda = + 0,50 \cdot 10^{-4}$ cal/cm sec °C erreicht. Die 12⁰⁰h-Applikation bewirkt einen geringfügigen Durchblutungsanstieg, während ab 14³⁰h die Wärmetransportzahl nochmals gegenüber der Spontandurchblutung auf $\Delta\lambda = + 0,65 \cdot 10^{-4}$ cal/cm sec °C erhöht wird. Eine dreimalige Verfütterung von 1,0 g Crataegutt-100 an ein Versuchstier mit einem Gewicht von 20 kg führt ebenso zu einem signifikanten und über 6 Stunden andauernden Durchblutungsanstieg. Der schon öfters beobachteten zweigipfligen Durchblutungserhöhung folgt ein geringfügiger Abfall der Wärmetransportzahl bis 12³⁰h. Darauf steigt die Differenzkurve fast geradlinig 1 1/2 Stunden

lang über den $\Delta\lambda$ -Wert des 2. Gipfels an. Die dritte Crataegutt-100-Gabe vermag die Durchblutung nicht mehr zu erhöhen, sondern nur den erreichten Durchblutungszustand aufrecht zu erhalten.

Die dosisabhängige Wirkungsstärke zeigt sich recht deutlich in den Versuchen, die mit dem 30 kg schweren Tier durchgeführt wurden. Die unter $3 \times 0,5$ g Crataegutt-100 nicht beeinflussbare Spontandurchblutung wurde durch Gabe von $3 \times 2,0$ g = 70 mg/kg im Sinne einer Durchblutungssteigerung geändert. Die Differenzkurve steigt zwischen 10⁰⁰ und 12⁰⁰h mit zwei Gipfeln an. Durch die 2. Crataegutt-100-Gabe wird der Durchblutungszustand aufrecht erhalten. Erst eine halbe Stunde nach 3. Applikation steigt der Coronarfluß nochmals an, wobei der 16⁰⁰h-Wert von $\Delta\lambda = + 0,42 \cdot 10^{-4}$ cal/cm sec °C die größte Wärmetransportzahlerhöhung unter dieser Dosierung darstellt.

Die Zusammenstellung der Differenzkurven unter dem Gesichtspunkt der auf das Körpergewicht bezogenen Dosis ergibt folgendes Bild: Ein gegenüber anderen Tieren konstitutionell schwächerer Hund scheint auf eine niedrige Dosierung von 12 mg/kg ansprechbarer als die anderen Tiere zu sein. Bei einem robusteren und älteren Tier war jedenfalls ein vasodilatatorischer Effekt größeren Ausmaßes unter 15 mg/kg Crataegutt-100 nicht feststellbar. Die Reaktion der Myokarddurchblutung auf dreimalige Verabreichung von 20 bzw. 25 mg/kg zeigt sich in einer Durchblutungserhöhung während der Morgen- und Nachmittagsstunden, wohingegen der Durchblutungszustand nach Wirkungsnachlaß der 10⁰⁰h-Gabe durch die 2. Crataegutt-100-Applikation mehr oder weniger aufrecht erhalten wird. Die in den Versuchen günstigsten Durchblungsverhältnisse unter Crataegutt-100-Gaben liegen im Dosierungsbereich von 3×35 -70 mg/kg. Die morgendliche Wärmetransportzahlerhöhung erfolgt langsamer als bei den erstgenannten Kurven. Durch die 2. und 3. Fütterung wird neben der Aufrechterhaltung des erreichten Wirkungsniveaus eine weitere Steigerung der Myokarddurchblutung über die bereits erzielten $\Delta\lambda$ -Werte hinaus bewirkt.

Unter allen Dosierungen setzt die coronardilatatorische Wirkung auf die Coronargefäße sofort nach der 10⁰⁰h-Gabe ein, während nach der 2. und 3. Fütterung meist ein Zeitraum von 30 Minuten liegt, ehe eine deutliche Durchblutungssteigerung einsetzt. Erwähnenswert ist noch die Übereinstimmung bei vier Versuchstieren bezüglich des 1 1/2-stündigen, zweigipfligen Anstieges der Myokarddurchblutung in den Morgenstunden. Nach den vorliegenden Ergebnissen scheint eine Dosierung zwischen 35 und 70 mg/kg Crataegutt-100 am geeignetsten, eine kontinuierliche Steigerung der Myokarddurchblutung über ca. 6 Stunden hervorzurufen.

4. Langzeiteffekt von Crataegutt-100

Aus den in Abb. 4 gezeigten Kurven geht hervor, inwieweit die morgendliche Spontandurchblutung, dargestellt durch die Ausgangswerte um 10⁰⁰h, unter Crataegutt-100-Applikation über einen langen Zeitraum hin verändert wird. Die erste Kurve zeigt unter Crataegutt-100-Einfluß anfänglich keine bedeutende Änderung der morgendlichen Spontandurchblutung. Erst 14 Tage nach der ersten Applikation stellt sich sprunghaft ein verbesserter Durchblutungszustand des Myokards ein, der in den weiteren Versuchstagen anhält.

Der 2. Kurvenverlauf zeigt ein wellenförmiges Ansteigen der Durchblutung bei einem recht alten Tier. Obwohl eine Dosierung von 3 x 0,5 g keine signifikante Durchblutungssteigerung im Tagesverlauf mit sich bringt, ruft sie doch einen durchblutungsfördernden Effekt in Form einer kontinuierlichen morgendlichen Durchblutungserhöhung hervor, die sich unter der Dosis von 3 x 2,0 g fortsetzt.

Die anfänglich hohen Werte der Wärmetransportzahl vor Beginn der Crataegutt-100-Applikation (3. Kurve) lassen eine noch nicht abgeschlossene bindegewebige Einheilung der Sondenspitzen vermuten. Wie aus der 3. und 4. Kurve zu ersehen ist, erfolgt unter der Einwirkung des Medikaments ein wellenförmiger Anstieg der morgendlichen Spontandurchblutung, wobei der Durchblutungszustand bei einem Versuchstier in den letzten Meßtagen nicht mehr ganz aufrecht erhalten wird.

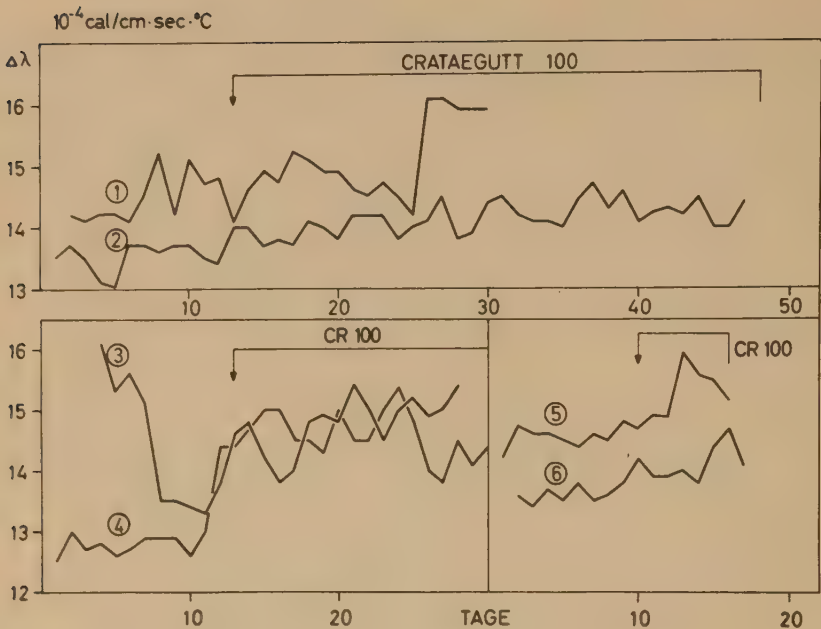


Abb. 4: Verlauf der morgendlichen Spontandurchblutung unter fortgesetzter Verfütterung der Substanz Crataegutt-100 bei verschiedenen Hunden

Die nur 7 bzw. 11 Tage lang registrierten Durchblutungs-werte zweier Hunde (Kurven 5 und 6) zeigten keine Änderung auf die verabreichten Crataegutt-100-Mengen im Tagesverlauf. Bezüglich des Langzeiteffektes wird jedoch ein Ansteigen der Wärmetransportzahl über die gesamte Meßzeit erreicht.

Es kann somit festgestellt werden, daß die morgendliche Myokarddurchblutung der unter Crataegutt-100-Medikation stehenden Hunde kontinuierlich, meist wellenförmig ansteigt.

II. Änderung der Myokarddurchblutung von narkotisierten Katzen

1. Aufzeichnung eines Einzelversuches

Der Einzelversuch in Abb. 5 an einer narkotisierten Katze gibt den Durchblutungsverlauf bei einer Crataegutt-100-Injektion von 20 ml wieder und macht den Vorgang der Auswertung deutlich. Vor Aufzeichnung der Heizkurve H_1 wird der ungeheizte Temperaturgradient zwischen den beiden Meßpositionen N_1 und N_2 registriert. Die als T_1 und T_2 bezeichneten Kurven geben die Absoluttemperatur wieder. Durch Aufheizen einer Lötstelle auf eine Übertemperatur von $2,40^\circ\text{C}$ entsteht die Heizkurve, die durch die 2-minütige Injektion um $0,15^\circ\text{C}$ abfällt, was einer Wärmetransportzahländerung von $\Delta\lambda = + 0,75 \cdot 10^{-4} \text{ cal/cm sec } ^\circ\text{C}$ entspricht. Im Wirkungsmaximum werden der Temperaturgradient und die Absoluttemperatur nochmals aufgezeichnet. Wie aus dem Kurvenverlauf zu ersehen ist, kühlen sich beide ungeheizte Meßpositionen unter der Crataegutt-100-Injektion um $0,20^\circ\text{C}$ bzw. $0,18^\circ\text{C}$ ab. Dadurch verschiebt sich auch das Temperaturverhältnis zwischen N_1 und N_2 insofern, als dadurch die erste Meßposition gegenüber N_2 um $0,01^\circ\text{C}$ kühler und N_2 gegenüber N_1 um $0,01^\circ\text{C}$ wärmer wird. Diese Verschiebung muß bei der Auswertung berücksichtigt werden, da die Aufzeichnung der Meßposition als Vergleichswert bezüglich der Heizkurve dient. Der Kühleffekt, den man hier erstmals durch die Möglichkeit der Absoluttemperaturmessung verfolgen konnte, kann mit dem bei Coronardilatation vermehrten Durchfluß kühleren Lungenblutes erklärt werden. Wie man sieht, läßt die einfache Registrierung der Absoluttemperatur in einem Organ bei standardisierten äußeren Bedingungen bereits einen Rückschluß auf die Durchblutungsänderung zu. Ferner wird verständlich, wie wichtig eine thermische Isotropie an beiden Meßpunkten der Wärmeleitsonde für reproduzierbare Ergebnisse ist, da die durch Kühlung bewirkte Temperaturänderung dem vermehrten Wärmeabtransport von der geheizten Lötstelle fast gleich ist.

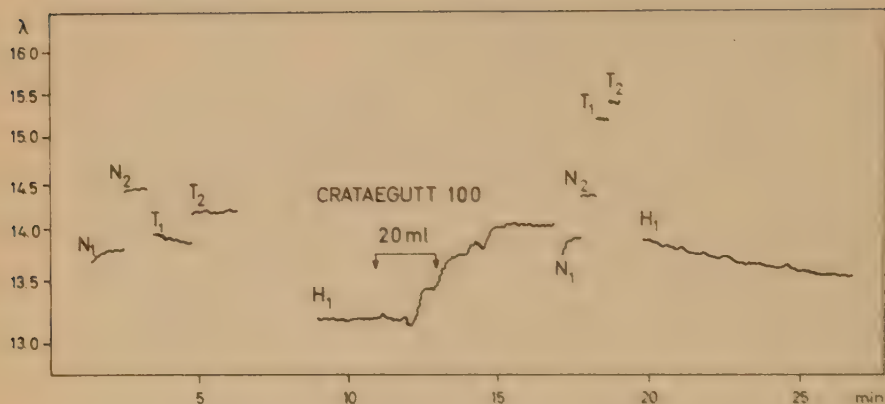


Abb. 5: Kurvenverlauf eines Einzelversuches an einer narkotisierten Katze. Weitere Erläuterungen siehe Text

Unter ungünstigsten Bedingungen könnte also mit der gleichen Methode auch ein scheinbar gegenteiliger Effekt auftreten, wie durch Kontrollversuche nachgewiesen werden konnte.

2. Reaktion der Myokarddurchblutung auf Crataegutt-100-Injektionen

Die Aufstellung der drei Kurvenverläufe in Abb. 6 macht deutlich, daß auch durch parenterale Verabreichung von Crataegutt-100 eine Durchblutungssteigerung möglich ist. Aus der obersten Kurve, repräsentativ für die Durchblutung bei einer Crataegutt-100-Injektion von 3 ml/kg, ist zu sehen, daß die Wärmetransportzahl in den ersten 60 Sekunden

um $\Delta\lambda = + 0,11 \cdot 10^{-4} \text{ cal/cm sec } ^\circ\text{C}$ über die Spontandurchblutung ansteigt. Die höchsten Gipfelwerte von $\Delta\lambda = + 0,23 \cdot 10^{-4} \text{ cal/cm sec } ^\circ\text{C}$ werden in der 2. und 5. Minute erreicht. Der Durchblutungsrückgang erfolgt zwischen der 5. und 10. Minute schneller als in den anderen Versuchsreihen. Eine Viertelstunde nach der Injektion liegt die Wärmetransportzahl noch um $\Delta\lambda = + 0,11 \cdot 10^{-4} \text{ cal/cm sec } ^\circ\text{C}$ höher als der Ausgangswert.

Der Kurvenverlauf, der 15 Einzelversuche mit einer parenteralen Gabe von 5 ml/kg Crataegutt-100 zusammenfaßt, unterscheidet sich von dem eben genannten durch rascheres Ansteigen der Durchblutung in den ersten 60 Sekunden. Jedoch liegt auch hier das Wirkungsmaximum zwischen der 2. und 5. Minute mit einem $\Delta\lambda$ -Wert von $+ 0,22 \cdot 10^{-4} \text{ cal/cm sec } ^\circ\text{C}$, der mit dem Gipfelwert der Durchblutung unter 3 ml/kg fast identisch ist. Die Wirkung der Injektion läßt zwischen der 10. und 15. Minute am stärksten nach, wobei der Ausgangswert jedoch zu diesem Zeitpunkt noch nicht wieder erreicht ist.

Unter 7 ml/kg Crataegutt-100 liegt das Wirkungsmaximum bei $\Delta\lambda = + 0,31 \text{ cal/cm sec } ^\circ\text{C}$. Der anschließende Durchblutungsrückgang erfolgt sehr langsam, wie aus dem Endwert von $\Delta\lambda = + 0,26 \cdot 10^{-4} \text{ cal/cm sec } ^\circ\text{C}$ zu ersehen ist.

Die durch die jeweiligen Crataegutt-100-Injektionen verursachte Blutdruckänderung wird in einer Mittelwertkurve dargestellt, die sich aus 30 Einzelversuchen zusammensetzt. Der Blutdruck sinkt in den ersten 60 Sekunden nach der Injektion um 8 mmHg ab. Nach kontinuierlicher Annäherung an seinen ursprünglichen Zustand überschreitet er sogar in der 9. Minute den Ausgangswert und liegt eine Viertelstunde nach der Injektion 2 mmHg über dem ursprünglichen, unbeeinflussten Blutdruckwert.

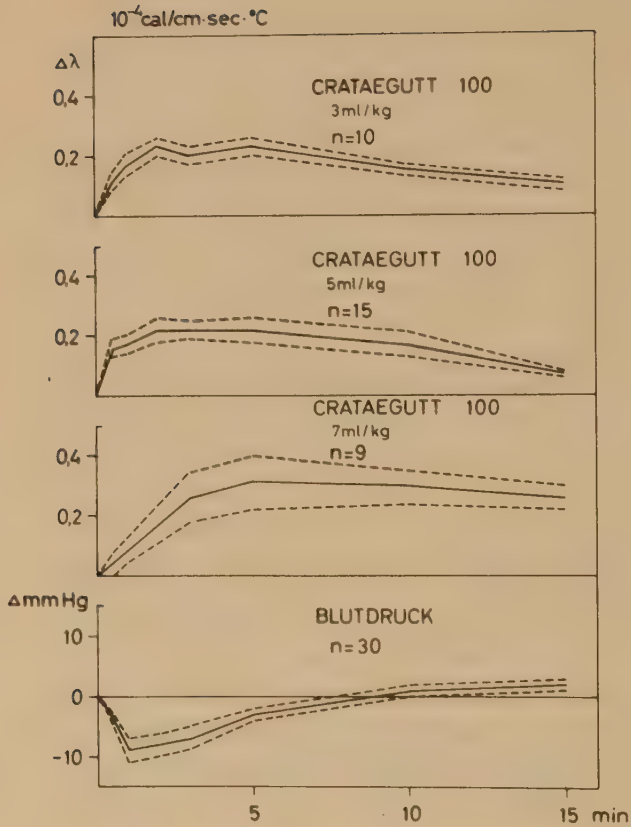


Abb. 6: Mittelwerte der Änderung von Wärmetransportzahl und arteriellem Mitteldruck unter Crataegutt-100-Injektionen von verschiedener Dosierung bei narkotisierten Katzen. Gestrichelte Linien: Standardabweichung des Mittelwertes

E. Diskussion

Die Untersuchung des Wirkungsmodus einer Substanz auf die Myokarddurchblutung verlangt eine Methode, die eine Messung unter physiologischen Bedingungen und über einen längeren Zeitraum gewährleistet, um u.a. Langzeiteffekte erfassen zu können. Die von Hensel entwickelte flexible Myokardsonde, die schon in einigen chronischen Versuchsreihen (Ksinsik 1967, Mävers 1971) erfolgreich angewandt wurde, erfüllt diese Bedingungen, da durch Implantation der Sonde die Tiere in ihrem natürlichen Tagesrhythmus belassen werden können. Bei langfristigen Registrierungen über Wochen sollten Änderungen der Myokarddurchblutung durch auftretende Temperaturschwankungen und klimatische Veränderungen vermieden werden, indem man die Versuche in einer Klimakammer unter völliger Ruhe durchführt.

Vergleicht man die Myokarddurchblutung ohne medikamentöse Beeinflussung mit den unter gleicher Methode erarbeiteten Ergebnissen von Betz und Bosshammer (1965), Ksinsik (1967) und Mävers (1971), so zeigt sich eine Übereinstimmung bezüglich der im Tagesverlauf zweimalig auftretenden Durchblutungsverminderung, die in den hier dargestellten Versuchen jedoch eine Stunde später, nämlich um 14⁰⁰ und um 16⁰⁰h auftritt. Abweichend von der sonst um den Ausgangswert schwankenden Spontandurchblutung ist der in diesen Versuchen vorgefundene Durchblutungsabfall ab 11³⁰h in den negativen Bereich bzw. unter den morgendlichen Ausgangswert.

Die Messung der Myokarddurchblutung bei oraler Zuführung der Substanz in Dosierungen von 12-70 mg/kg und bei parenteraler Verabreichung in Dosierungen von 15-35 mg/kg ergibt, daß die dilatatorische Wirkungsstärke und -dauer von der verabreichten Dosis abhängig ist. Die Tatsache, daß die Myokarddurchblutung im chronischen Hunderversuch ab einer Dosierung von 35 mg/kg langsamer, aber steiler als

bei den niedrigeren Dosen ansteigt, findet man im akuten Katzenversuch bestätigt.

Ein Vergleich mit den unter der gleichen Methode erarbeiteten Ergebnissen bei oraler Applikation des Gesamtextraktes Crataegus (Mävers 1971) zeigt, daß die Procyanidine bei gleicher Dosierung eine stärkere dilatatorische Wirkung auf die Coronarien hervorrufen als der Gesamtextrakt. In der Differenzkurve beträgt der höchste Durchblutungswert bei einer Dosis von $3 \times 0,5 - 1,4$ g Crataegutt-100 $\Delta \lambda = + 0,65 \cdot 10^{-4}$ cal/cm sec $^{\circ}\text{C}$ gegenüber $\Delta \lambda = + 0,46 \cdot 10^{-4}$ cal/cm sec $^{\circ}\text{C}$ bei gleicher Gesamtextraktmenge. Im Dosierungsbereich von 1,5 - 2,4 g liegt die Durchblutung unter Crataegutt-100-Einfluß in ihrem Wirkungsmaximum um $\Delta \lambda = + 0,13 \cdot 10^{-4}$ cal/cm sec $^{\circ}\text{C}$ höher als unter dem Gesamtextrakt.

Bezüglich des Langzeiteffektes zeigen sowohl die Procyanidine als auch der Gesamtextrakt die Tendenz, die morgendliche Spontandurchblutung über Wochen hinaus kontinuierlich zu steigern.

Ein Vergleich mit den Ergebnissen von Trunzler und Mitarbeitern (1973) bei Crataegutt-100-Medikation ist nur bedingt möglich, da unter Versuchsbedingungen gearbeitet wurde, die den regulatorischen Mechanismus des Ganztieres ausschalten. Auf Grund dieser Tatsache erklärt sich wohl auch die recht hohe Durchblutungssteigerung von 120 % bei einer Crataegutt-100-Infusion von 75 μg . Durch eine zur Strömungsflüssigkeit gegebene Crataegutt-100-Menge von $1,7 \cdot 10^{-5}$ g/min wurde sogar eine Durchflußerhöhung von 340 % erreicht.

Die bezüglich Unverträglichkeitserscheinungen negativen chronischen Toxizitätsversuche von Trunzler, die er 5 Wochen mit dreimaliger Gabe wöchentlich von 50 mg/kg an Meerschweinchen, Mäusen und Ratten durchführte, werden insofern bestätigt, als keinerlei gastro-intestinale Störungen bei unseren Tieren trotz langer Crataegutt-100-Verabreichung auftraten.

Ebenfalls kann man die Blutdrucksenkung bei narkotisierten Tieren bestätigen, die von der applizierten Crataegutt-100-Menge abhängig ist. Was die antagonistische Wirkung der Procyanidine gegenüber β -Rezeptorenblockern betrifft, so

wäre vorzuschlagen, das Ausmaß dieses Phänomens in Versuchen nach dem Prinzip der Wärmeleitmessung unter physiologischen Bedingungen zu testen.

Nach den bisherigen Ergebnissen scheint der Inhaltsstoff des Weißdorns, Crataegutt-100, aus oligomeren Procyanidinen bestehend, einen erheblichen, wenn nicht gar entscheidenden Anteil an der coronardilatatorischen Wirkung des Weißdornpräparates zu haben. Bezüglich der Dosierung dieser Substanz hat sich gezeigt, daß die Myokarddurchblutung bei einer oralen bzw. parenteralen Applikation von 35 - 70 mg/kg am stärksten gefördert wird.

F. Zusammenfassung

Die Substanz Crataegutt-100 wurde in Versuchen an wachen, frei beweglichen Hunden durch orale Applikation von 12 - 70 mg/kg und an narkotisierten Katzen durch parenterale Verabreichung von Dosen zwischen 15 und 35 mg/kg mit Hilfe der Wärmeleitsonden nach Hensel auf ihre coronardilatatorische Wirkung geprüft.

Die Ergebnisse der chronischen Versuche an Hunden und akuten Versuche an Katzen zeigen eine signifikante und dosisabhängige Steigerung der Myokarddurchblutung.

Die über einen Zeitraum von 10 - 40 Tagen registrierte morgendliche Spontandurchblutung des Myokards bei wachen Hunden wurde unter Crataegutt-100 kontinuierlich gesteigert.

Bei den akuten Versuchen an narkotisierten Katzen fiel der arterielle Blutdruck durch Crataegutt-100-Injektion durchschnittlich um 8 mmHg und erreichte nach 9 Minuten wieder seinen Ausgangswert.

Tabelle 1: Änderung der Wärmetransportzahl ($\Delta \lambda$) ohne medikamentöse Beeinflussung

- 1 Std.	$-\frac{1}{2}$ Std.	0	$\frac{1}{2}$ Std.	1 Std.	$1\frac{1}{2}$ Std.	2 Std.	$2\frac{1}{2}$ Std.
	- 0,01	- 0,02	- 0,10	- 0,12	- 0,20	- 0,11	- 0,15
	- 0,02	- 0,01	- 0,13	- 0,12	- 0,15	- 0,18	- 0,21
0,08	0,09	0,02	- 0,09	- 0,24	- 0,08	- 0,01	- 0,08
- 0,07	- 0,03	0,10	0,03	0,05	0,05	0,02	0,04
- 0,14	0,04	0,09	- 0,04	- 0,02	- 0,03	0,03	- 0,02
M- 0,04	0,01	0,04	- 0,07	- 0,09	- 0,08	- 0,05	- 0,08
$\pm 0,11$	$\pm 0,05$	$\pm 0,06$	$\pm 0,06$	$\pm 0,11$	$\pm 0,10$	$\pm 0,09$	$\pm 0,10$
$\pm 0,06$	$\pm 0,02$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,06$	$\pm 0,05$	$\pm 0,04$	$\pm 0,04$
3 Std.	$3\frac{1}{2}$ Std.	4 Std.	$4\frac{1}{2}$ Std.	5 Std.	$5\frac{1}{2}$ Std.	6 Std.	
- 0,20	- 0,28	- 0,29	- 0,18	- 0,20	- 0,23	- 0,31	
- 0,21	- 0,25	- 0,27	- 0,20	- 0,21	- 0,31	- 0,26	
- 0,03	- 0,15	- 0,22	- 0,05	- 0,16	- 0,05	- 0,18	
0,03	0,00	0,05	0,01	0,06	0,02	- 0,07	
- 0,03	- 0,04	- 0,07	- 0,07	- 0,11	- 0,10	- 0,14	
M- 0,09	- 0,14	- 0,16	- 0,10	- 0,06	- 0,13	- 0,19	
$\pm 0,11$	$\pm 0,12$	$\pm 0,15$	$\pm 0,09$	$\pm 0,16$	$\pm 0,13$	$\pm 0,10$	
$\pm 0,06$	$\pm 0,05$	$\pm 0,07$	$\pm 0,06$	$\pm 0,07$	$\pm 0,06$	$\pm 0,04$	

Tabelle 2: Änderung der Wärmetransportzahl ($\Delta \lambda$) ohne medikamentöse Beeinflussung

	$-\frac{1}{2}$ Std.	0	$\frac{1}{2}$ Std.	1 Std.	$1\frac{1}{2}$ Std.	2 Std.	$2\frac{1}{2}$ Std.
	0,15	- 0,16	- 0,42	0,03	0,13	0,11	0,10
		0,00	- 0,10	- 0,07	- 0,09	- 0,10	- 0,33
	- 0,03	0,03	- 0,15	- 0,14	0,04	- 0,17	
	- 0,07	0,06	- 0,22	- 0,29	- 0,09	0,02	- 0,21
	0,06	- 0,07	- 0,09	- 0,02	- 0,16	- 0,40	0,03
	- 0,04	- 0,13	- 0,18	- 0,42	- 0,31	- 0,20	- 0,32
	- 0,08	0,07	0,05	- 0,16	- 0,22	- 0,13	- 0,18
	- 0,04	0,03	- 0,21	- 0,01	- 0,16	- 0,51	- 0,43
		0,00	- 0,11	- 0,56	- 0,62	- 0,05	- 0,54
	- 0,07	0,06	0,23	0,60	0,22	- 0,44	- 0,03
	0,00	0,00	- 0,26	- 0,31	- 0,44	- 0,10	- 0,16
M	- 0,02	- 0,01	- 0,13	- 0,12	- 0,15	- 0,18	- 0,21
ζ	$\pm 0,08$	$\pm 0,09$	$\pm 0,17$	$\pm 0,30$	$\pm 0,24$	$\pm 0,21$	$\pm 0,20$
ζ_M	$\pm 0,03$	$\pm 0,02$	$\pm 0,05$	$\pm 0,09$	$\pm 0,07$	$\pm 0,06$	$\pm 0,06$
	3 Std.	$3\frac{1}{2}$ Std.	4 Std.	$4\frac{1}{2}$ Std.	5 Std.	$5\frac{1}{2}$ Std.	6 Std.
	0,16	0,12	0,09	0,26	0,25	0,25	0,26
	- 0,45	- 0,54	- 0,93	- 0,54	- 0,18	- 0,15	- 0,06
			0,21	- 0,08	- 0,20	- 0,20	- 0,22
	- 0,45	- 0,33	- 0,41	- 0,21	- 0,41	- 0,28	- 0,39
	0,03	- 0,11	- 0,19	- 0,07	- 0,47	- 1,32	- 1,19
	- 0,22	- 0,36	0,04	- 0,14	0,01	0,02	- 0,27
	- 0,18	- 0,16	- 0,62	- 0,56	- 0,46	- 0,45	- 0,32
	- 0,28	- 0,48	- 0,44	- 0,26	- 0,32	- 0,45	- 0,68
	- 0,37	- 0,48	- 0,32	- 0,24	- 0,45	- 0,30	- 0,13
	0,00	0,03	- 0,34	- 0,18	- 0,15	- 0,31	- 0,02
	- 0,15	- 0,17	- 0,11	- 0,13	0,03	- 0,18	0,19
M	- 0,21	- 0,25	- 0,27	- 0,20	- 0,21	- 0,31	- 0,26
ζ	$\pm 0,21$	$\pm 0,23$	$\pm 0,33$	$\pm 0,22$	$\pm 0,24$	$\pm 0,39$	$\pm 0,41$
ζ_M	$\pm 0,07$	$\pm 0,07$	$\pm 0,10$	$\pm 0,07$	$\pm 0,07$	$\pm 0,12$	$\pm 0,12$

Tabelle 3: Änderung der Wärmetransportzahl ($\Delta\lambda$) bei
Applikation von $3 \times 1,0 \text{ g} = 50 \text{ mg/kg}$ Cratae-
gutt-100

	- 1 Std.	- $\frac{1}{2}$ Std.	0	$\frac{1}{2}$ Std.	1 Std.	$1\frac{1}{2}$ Std.	2 Std.	$2\frac{1}{2}$ Std.
	0,44	- 0,84	0,39	0,57	0,61	0,43	0,51	0,63
		- 0,08	0,08	0,07	0,10	0,10	0,28	0,04
	- 0,02	- 0,06	0,09	0,16	0,61	0,50	0,39	0,45
		- 0,10	0,09	0,01	- 0,16	0,16	0,06	0,26
	- 0,22	- 0,03	0,24	0,06	0,21	0,16	0,23	- 0,20
	- 0,27	- 0,16	0,34	- 0,24	- 0,12	0,50	- 0,01	- 0,68
	- 0,24	- 0,28	0,51	0,07	- 0,25	0,11	- 0,25	0,11
	- 0,01	0,04	- 0,03	0,29	- 0,07	0,02	- 0,07	- 0,44
		- 0,08	0,08	- 0,05	- 0,01	0,63	0,66	0,51
		- 0,14	0,13	0,54	0,47	0,44	0,52	0,20
		0,21	- 0,22	- 0,22	- 0,16	- 0,09	- 0,08	0,01
		0,10	- 0,10					0,03
M	0,05	- 0,10	0,14	0,11	0,11	0,27	0,20	0,08
G	$\pm 0,27$	$\pm 0,27$	$\pm 0,21$	$\pm 0,27$	$\pm 0,32$	$\pm 0,24$	$\pm 0,30$	$\pm 0,38$
G _M	$\pm 0,11$	$\pm 0,08$	$\pm 0,06$	$\pm 0,08$	$\pm 0,10$	$\pm 0,07$	$\pm 0,09$	$\pm 0,11$
	3 Std.	$3\frac{1}{2}$ Std.	4 Std.	$4\frac{1}{2}$ Std.	5 Std.	$5\frac{1}{2}$ Std.	6 Std.	
	0,67	1,32	0,75	1,14	0,54	0,79	0,85	
	0,17	0,17	- 0,04	0,08	0,16	- 0,46	- 0,45	
	0,19	- 0,39	0,24	- 0,19	- 0,05	0,01	0,49	
	0,51	0,21	0,46	0,61	0,41	0,43	0,62	
	- 0,18		0,87	0,02	- 0,21	0,18	0,69	
	- 0,24	0,16	0,34	0,89	0,29	- 0,10	0,48	
	0,37	0,65	0,25	0,35	0,13	0,14	0,29	
	- 0,54	- 0,56	0,03	- 0,11	- 0,05	0,87	0,54	
	0,76	0,34	0,14	0,37	0,56	0,32	- 0,10	
	- 0,40	- 0,18	- 0,05	0,13	0,07	- 0,19	- 0,19	
	0,24	- 0,11	- 0,31	0,04	0,05	- 0,22	- 0,41	
	- 0,29	- 0,32	- 0,35	- 0,05	- 0,17	- 0,22	- 0,39	
M	0,11	0,12	0,19	0,27	0,14	0,13	0,20	
G	$\pm 0,43$	$\pm 0,53$	$\pm 0,38$	$\pm 0,42$	$\pm 0,26$	$\pm 0,41$	$\pm 0,48$	
G _M	$\pm 0,12$	$\pm 0,15$	$\pm 0,11$	$\pm 0,12$	$\pm 0,08$	$\pm 0,12$	$\pm 0,14$	

Tabelle 4: Änderung der Wärmetransportzahl ($\Delta \lambda$) ohne medikamentöse Beeinflussung

	$-\frac{1}{2}$ Std.	0	$\frac{1}{2}$ Std.	1 Std.	$1\frac{1}{2}$ Std.	2 Std.	$2\frac{1}{2}$ Std.	3 Std.
		0,05	- 0,10	- 0,12	- 0,11	- 0,14	- 0,23	- 0,32
	0,00				- 0,40		- 0,10	- 0,40
		- 0,20		- 0,32	- 0,40	- 0,30	- 0,50	- 0,60
		0,00		- 0,15	- 0,33	- 0,20	- 0,20	- 0,33
		0,00	0,10	0,00	0,00	0,10	- 0,19	0,00
		0,00	- 0,10	0,05	0,00	- 0,20	- 0,20	- 0,20
		0,00	- 0,15	- 0,06	- 0,12	- 0,10	0,05	0,13
	0,01	- 0,01	- 0,29	- 0,29	- 0,34	0,01	- 0,12	- 0,14
	- 0,03	0,04	- 0,06	- 0,06	- 0,11	- 0,06	0,10	0,02
M	- 0,01	- 0,02	- 0,10	- 0,12	- 0,20	- 0,11	- 0,15	- 0,20
G	$\pm 0,00$	$\pm 0,08$	$\pm 0,13$	$\pm 0,13$	$\pm 0,16$	$\pm 0,13$	$\pm 0,16$	$\pm 0,23$
G _M	$\pm 0,00$	$\pm 0,03$	$\pm 0,05$	$\pm 0,05$	$\pm 0,06$	$\pm 0,04$	$\pm 0,05$	$\pm 0,08$

	$3\frac{1}{2}$ Std.	4 Std.	$4\frac{1}{2}$ Std.	5 Std.	$5\frac{1}{2}$ Std.	6 Std.	$6\frac{1}{2}$ Std.	7 Std.
	- 0,28	- 0,29	- 0,18	- 0,20	- 0,23	- 0,31	- 0,25	- 0,30
	- 0,35	- 0,40	- 0,45	- 0,40	- 0,40	- 0,50	- 0,40	- 0,52
	- 0,85	- 0,62	- 0,30	- 0,30	- 0,50	- 0,55	- 0,40	- 0,40
	0,00	0,04	0,05	- 0,20	- 0,13	- 0,20		
	- 0,40	- 0,35	- 0,15	- 0,20	- 0,20	- 0,45		
	- 0,20		- 0,32	- 0,40	- 0,47	- 0,56	- 0,36	- 0,40
	0,02	0,17	0,05	- 0,20	- 0,10	0,05	- 0,05	- 0,15
	- 0,17	- 0,09	- 0,11	- 0,14	- 0,14	- 0,14	- 0,14	- 0,16
	- 0,01	- 0,21	- 0,01	- 0,08	- 0,06	0,04	- 0,15	0,09
M	- 0,27	- 0,22	- 0,16	- 0,24	- 0,23	- 0,29	- 0,25	- 0,26
G	$\pm 0,27$	$\pm 0,25$	$\pm 0,17$	$\pm 0,11$	$\pm 0,19$	$\pm 0,24$	$\pm 0,14$	$\pm 0,16$
G _M	$\pm 0,09$	$\pm 0,09$	$\pm 0,06$	$\pm 0,04$	$\pm 0,06$	$\pm 0,08$	$\pm 0,06$	$\pm 0,06$

Tabelle 5: Änderung der Wärmetransportzahl ($\Delta \lambda$) bei
Applikation von $3 \times 0,2 \text{ g} = 12 \text{ mg/kg}$ Crataegutt-100

	$-\frac{1}{2}$ Std.	0	$\frac{1}{2}$ Std.	1 Std.	$1\frac{1}{2}$ Std.	2 Std.	$2\frac{1}{2}$ Std.	3 Std.
	0,05	0,00	0,20	0,18	0,13	0,12	- 0,03	- 0,07
	0,02	- 0,02	0,09	0,10	0,07	0,10	0,08	0,00
		0,00	0,09	0,20	0,15	- 0,01	0,00	0,20
	0,00	0,06	0,15	0,06	0,15	0,10	0,03	0,15
		0,00	0,00	0,05	- 0,10	0,05	- 0,08	- 0,10
		0,00	0,08	0,01	0,05	- 0,11	- 0,02	0,22
M	0,03	0,01	0,10	0,10	0,08	0,04	0,00	0,07
G	$\pm 0,03$	$\pm 0,00$	$\pm 0,07$	$\pm 0,08$	$\pm 0,10$	$\pm 0,09$	$\pm 0,06$	$\pm 0,14$
G _M	$\pm 0,02$	$\pm 0,00$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,04$	$\pm 0,04$	$\pm 0,02$	$\pm 0,06$

	$3\frac{1}{2}$ Std.	4 Std.	$4\frac{1}{2}$ Std.	5 Std.	$5\frac{1}{2}$ Std.	6 Std.	$6\frac{1}{2}$ Std.	7 Std.
	0,15	0,24		0,02	- 0,02	0,06	0,05	- 0,20
	0,05	0,14		0,20	0,03	0,05	0,03	0,02
	0,30	0,20	0,20	- 0,05	0,21	0,25	- 0,05	0,00
	0,15	0,10	0,28	0,15	- 0,07	0,00	0,07	- 0,05
	0,10	0,12	0,01	0,04	0,18	0,05	- 0,08	- 0,04
	0,08	0,08	- 0,02	- 0,12	0,28	0,12	0,08	0,00
M	0,14	0,15	0,12	0,08	0,10	0,09	0,02	- 0,04
G	$\pm 0,04$	$\pm 0,06$	$\pm 0,14$	$\pm 0,13$	$\pm 0,14$	$\pm 0,08$	$\pm 0,07$	$\pm 0,01$
G _M	$\pm 0,02$	$\pm 0,03$	$\pm 0,07$	$\pm 0,05$	$\pm 0,06$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,06$

Tabelle 6: Änderung der Wärmetransportzahl ($\Delta \lambda$) ohne medikamentöse Beeinflussung

	- 1 Std.	- $\frac{1}{2}$ Std.	0	$\frac{1}{2}$ Std.	1 Std.	$1\frac{1}{2}$ Std.	2 Std.	$2\frac{1}{2}$ Std.
			0,00	- 0,05		- 0,02	- 0,10	- 0,07
- 0,20	- 0,27	0,46	0,06	- 0,07	- 0,11	0,03	- 0,28	
0,02	0,02	- 0,03		0,22	0,20	0,09	0,05	
- 0,13	- 0,09	0,22	- 0,11	0,00	- 0,05	- 0,13	- 0,15	
- 0,04	- 0,01	0,06	- 0,11	- 0,09	0,04	0,15	0,06	
- 0,02	- 0,04	0,07	0,06	0,00	0,21	- 0,08	- 0,09	
- 0,11	0,00	0,10	0,19		- 0,14	- 0,13	- 0,22	
- 0,16	0,02	0,14	0,01	0,06	0,00	- 0,08	- 0,03	
- 0,13	0,04	0,10	0,12	0,07	0,12	0,03	- 0,01	
- 0,03	- 0,06	0,08	0,11	0,17	0,28	0,27	0,37	
0,07	0,02	- 0,09	0,00	0,04	0,07	0,11	- 0,10	
- 0,07	0,02	0,05	0,06	0,08		0,03	0,03	
M - 0,07	- 0,03	0,10	0,03	0,05	0,05	0,02	0,04	
$\zeta \pm 0,08$	$\pm 0,09$	$\pm 0,14$	$\pm 0,10$	$\pm 0,13$	$\pm 0,13$	$\pm 0,13$	$\pm 0,17$	
$\zeta_H \pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,04$	$\pm 0,03$	$\pm 0,04$	$\pm 0,04$	$\pm 0,04$	$\pm 0,05$	
	3 Std.	$3\frac{1}{2}$ Std.	4 Std.	$4\frac{1}{2}$ Std.	5 Std.	$5\frac{1}{2}$ Std.	6 Std.	
- 0,09	- 0,04	- 0,04			- 0,29	- 0,20		
0,03	- 0,01	0,07	0,01	0,18	0,21	0,14		
0,14	- 0,06	- 0,10	0,21	- 0,26	- 0,28	- 0,28		
- 0,09	- 0,03	- 0,26	- 0,11	- 0,03	- 0,05	- 0,13		
0,01	0,16	- 0,06	- 0,02	0,08	0,12	0,14		
- 0,03	- 0,24	- 0,10	- 0,07	- 0,09	- 0,13	- 0,13		
- 0,26	- 0,21	- 0,18	- 0,28	- 0,39	- 0,35	- 0,40		
0,45	0,34	0,47	0,24	0,48	0,49	0,45		
- 0,03	0,08	0,45	- 0,23	0,08	0,28	- 0,05		
0,26	0,13	0,49	0,63	0,55	0,78	0,20		
- 0,13	- 0,13	- 0,12	0,04	0,06	- 0,60	- 0,50		
0,05	0,01	0,00	0,13	0,05	0,01	- 0,04		
M 0,03	0,00	0,05	0,01	0,06	0,02	- 0,07		
$\zeta \pm 0,19$	$\pm 0,16$	$\pm 0,27$	$\pm 0,26$	$\pm 0,28$	$\pm 0,39$	$\pm 0,27$		
$\zeta_H \pm 0,05$	$\pm 0,05$	$\pm 0,08$	$\pm 0,08$	$\pm 0,08$	$\pm 0,11$	$\pm 0,08$		

Tabelle 7: Änderung der Wärmetransportzahl ($\Delta \lambda$) bei
Applikation von $3 \times 0,5 \text{ g} = 15 \text{ mg/kg}$
Crataegutt-100

	- 1 Std.	- $\frac{1}{2}$ Std.	0	$\frac{1}{2}$ Std.	1 Std.	1 $\frac{1}{2}$ Std.	2 Std.	2 $\frac{1}{2}$ Std.
	0,02	- 0,02	0,00	0,07	0,02	- 0,28	- 0,17	- 0,05
	- 0,12	0,03	0,08	- 0,32	- 0,32	- 0,11	- 0,23	- 0,01
	- 0,14	0,02	0,13	- 0,15	- 0,08	0,05		- 0,03
	0,00	- 0,01	0,01	0,02	0,12	- 0,39	- 0,07	- 0,20
	- 0,11	- 0,04	0,16	0,10	0,10	0,16	0,24	- 0,04
	- 0,35	- 0,32	0,73		0,00	0,00	- 0,17	- 0,14
	- 0,10	0,04	0,07	0,21	0,23	0,20	- 0,31	- 0,28
	- 0,16	0,00	0,16	0,49	0,25	0,26	0,09	- 0,01
	- 0,14	0,07	0,00	0,09	- 0,04	- 0,21	- 0,25	0,00
	- 0,19	- 0,03	0,21	0,22	0,16	0,08	- 0,03	
	- 0,08	0,04	0,04	0,09	- 0,04	- 0,01	0,07	- 0,08
	0,01	0,03	- 0,05	0,11		0,43	0,41	0,54
	- 0,11	0,04	0,08	0,00	0,02	0,21	0,21	0,30
	- 0,18	0,07	0,11	0,22	0,22	0,22	0,33	0,31
	- 0,04	0,01	0,04	0,09	0,11	0,13	- 0,11	- 0,02
M	- 0,11	- 0,01	0,11	0,10	0,06	0,05	0,01	0,02
ζ	$\pm 0,10$	$\pm 0,09$	$\pm 0,18$	$\pm 0,19$	$\pm 0,15$	$\pm 0,21$	$\pm 0,22$	$\pm 0,21$
ζ_M	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,05$	$\pm 0,05$	$\pm 0,04$	$\pm 0,05$	$\pm 0,06$	$\pm 0,05$

	3 Std.	3 $\frac{1}{2}$ Std.	4 Std.	4 $\frac{1}{2}$ Std.	5 Std.	5 $\frac{1}{2}$ Std.	6 Std.
- 0,30	- 0,22	- 0,35	- 0,36			- 0,31	- 0,26
0,08	- 0,06	- 0,15	- 0,17	- 0,07	- 0,11	- 0,08	
0,06	0,07	0,16	0,06	0,13	0,24	0,22	
- 0,10	- 0,20	- 0,21	- 0,16	0,05	- 0,06	- 0,13	
- 0,04	- 0,04	0,01	- 0,09	- 0,09	0,01	0,06	
- 0,13	- 0,17	- 0,14	- 0,09	0,00	0,10	0,00	
- 0,19	- 0,37	- 0,37	- 0,34	- 0,25	- 0,43	- 0,41	
- 0,02	0,00	0,11	0,21	0,05	0,37	0,32	
- 0,15	- 0,15	- 0,20	- 0,23	- 0,11	- 0,19	- 0,20	
0,01	0,05	0,07	0,25	0,33	0,24	0,24	
- 0,13	- 0,12	- 0,10	- 0,21	- 0,05	0,05		
0,51	0,40	0,41	0,40	0,43	0,25	0,41	
0,37	0,27	0,12	0,16	0,35	0,39	0,43	
0,52	0,27	0,10	0,08	0,53	- 0,06		
- 0,06	- 0,03	0,09	0,19	0,21	- 0,06	- 0,06	
M 0,03	- 0,02	- 0,02	- 0,02	0,10	0,03	0,05	
$\zeta^+ 0,24$	$\pm 0,20$	$\pm 0,21$	$\pm 0,23$	$\pm 0,23$	$\pm 0,24$	$\pm 0,26$	
$\zeta_{\mu}^+ 0,06$	$\pm 0,05$	$\pm 0,05$	$\pm 0,06$	$\pm 0,06$	$\pm 0,06$	$\pm 0,07$	

Tabelle 8: Änderung der Wärmetransportzahl ($\Delta \lambda$) ohne medikamentöse Beeinflussung

- 1 Std.	- $\frac{1}{2}$ Std.	0	$\frac{1}{2}$ Std.	1 Std.	1 $\frac{1}{2}$ Std.	2 Std.	2 $\frac{1}{2}$ Std.
	- 0,02	0,02	- 0,04	- 0,07	- 0,05	0,20	0,04
	0,00	0,00	0,03	0,05	- 0,07	0,16	0,19
- 0,11	- 0,01	0,13	- 0,22	- 0,15	- 0,24	- 0,09	- 0,08
- 0,11	- 0,05	0,16	0,11	- 0,12	0,05	- 0,01	- 0,06
- 0,34		0,34	0,64	0,49	0,09	0,08	0,08
- 0,12	- 0,01	0,12	0,20	0,38	0,22	0,53	0,39
- 0,30	- 0,02	0,33	- 0,74	- 0,60	- 0,43	- 0,36	- 0,46
- 0,01	0,09	- 0,08	0,06	0,18	0,52	0,48	0,44
- 0,02	0,19	- 0,16	- 0,45	- 0,42	- 0,27	- 0,45	- 0,25
- 0,12	0,07	0,06	0,02	- 0,14	0,18	0,06	- 0,20
- 0,20	0,11	0,04	- 0,06	0,16	- 0,34	- 0,28	- 0,32
M - 0,14	0,04	0,09	- 0,04	- 0,02	- 0,03	0,03	- 0,03
$\zeta \pm 0,11$	$\pm 0,08$	$\pm 0,15$	$\pm 0,35$	$\pm 0,32$	$\pm 0,28$	$\pm 0,32$	$\pm 0,29$
$\zeta_m \pm 0,04$	$\pm 0,02$	$\pm 0,05$	$\pm 0,11$	$\pm 0,10$	$\pm 0,09$	$\pm 0,09$	$\pm 0,09$
3 Std.	3 $\frac{1}{2}$ Std.	4 Std.	4 $\frac{1}{2}$ Std.	5 Std.	5 $\frac{1}{2}$ Std.	6 Std.	
0,03	0,00	- 0,05	- 0,06	0,07	0,03	0,08	
- 0,01	0,33	0,02	0,05	0,03	0,09	- 0,07	
- 0,31	- 0,33	- 0,16	- 0,12	- 0,32	- 0,36		
0,16	0,12	0,20			0,00	0,03	
0,15	0,09	0,28	0,18	0,16	0,19	0,24	
- 0,07	- 0,08	- 0,27	- 0,20	- 0,26	- 0,18	- 0,12	
- 0,46	- 0,60	- 0,72	- 0,79	- 0,83	- 0,78	- 0,68	
0,20	0,16	0,16	0,34	0,18	0,25	0,19	
- 0,31	- 0,26	- 0,01	- 0,04	- 0,14	- 0,15	- 0,19	
0,06	0,05	- 0,19	- 0,11	- 0,35	- 0,23	- 0,54	
0,20	0,07	0,00	0,10	0,34	0,09	- 0,32	
M - 0,03	- 0,04	- 0,07	- 0,07	- 0,11	- 0,10	- 0,14	
$\zeta \pm 0,23$	$\pm 0,26$	$\pm 0,27$	$\pm 0,30$	$\pm 0,34$	$\pm 0,29$	$\pm 0,30$	
$\zeta_m \pm 0,07$	$\pm 0,08$	$\pm 0,08$	$\pm 0,10$	$\pm 0,11$	$\pm 0,09$	$\pm 0,10$	

Tabelle 9: Änderung der Wärmetransportzahl ($\Delta \lambda$) bei
Applikation von $3 \times 0,5 \text{ g} = 20 \text{ mg/kg}$
Crataegutt 100

- 1 Std.	- $\frac{1}{2}$ Std.	0	$\frac{1}{2}$ Std.	1 Std.	1 $\frac{1}{2}$ Std.	2 Std.	2 $\frac{1}{2}$ Std.	
- 0,26	0,07	0,20	0,12	0,22	0,21	0,24	- 0,06	
- 0,22	0,11	0,12	0,00	0,19	0,29	0,37	0,42	
- 0,26	0,07	0,15			- 0,14	- 0,02	0,01	
- 0,23	0,12	0,11	- 0,01	0,00	0,27	0,08	- 0,08	
- 0,15	0,07	0,09	- 0,04	- 0,21	0,34	0,40	0,35	
- 0,13	0,00	0,13			- 0,28	- 0,15	0,01	
- 0,24	0,23	0,00	- 0,10	- 0,30	- 0,04		- 0,10	
- 0,10	0,01	0,10	0,33	0,30	0,19	0,09	- 0,14	
- 0,15	- 0,01	0,15	0,30	0,15	0,24	0,20	0,21	
- 0,24	- 0,02	0,31	0,14	0,31	0,54	0,42	0,35	
- 0,33	- 0,05	0,37	0,19	0,15	0,30	- 0,42	- 0,33	
- 0,15	- 0,04	0,18	0,37	0,20	0,21	0,27	0,20	
- 0,39	0,00	0,21	0,22	0,16	0,41	0,48	0,29	
		0,00	0,26	0,39	0,65	0,35	0,24	
- 0,10	- 0,04	0,13	0,46		0,53	0,50		
- 0,09	- 0,24	0,34				0,54	0,45	
- 0,01	0,03	- 0,02	0,30	0,14	- 0,08	- 0,20	- 0,22	
	0,09	- 0,08	0,09	0,09	0,05	0,14	0,28	
M	- 0,19	0,02	0,14	0,18	0,19	0,22	0,19	0,11
G	$\pm$ 0,10	$\pm$ 0,10	$\pm$ 0,13	$\pm$ 0,17	$\pm$ 0,13	$\pm$ 0,25	$\pm$ 0,27	$\pm$ 0,24
G _M	$\pm$ 0,03	$\pm$ 0,02	$\pm$ 0,03	$\pm$ 0,04	$\pm$ 0,03	$\pm$ 0,06	$\pm$ 0,07	$\pm$ 0,06

	3 Std.	3 $\frac{1}{2}$ Std.	4 Std.	4 $\frac{1}{2}$ Std.	5 Std.	5 $\frac{1}{2}$ Std.	6 Std.
	0,58	0,72		0,25	0,37	0,46	0,53
	0,54	0,45	0,53	0,36	0,40	0,34	0,36
-	0,08	0,20	0,19	- 0,10	- 0,06	- 0,03	- 0,03
-	0,18	- 0,26	- 0,10	- 0,52	- 0,25	- 0,28	- 0,12
	0,46	0,22	0,22	0,22		0,20	0,26
	0,05	0,06	- 0,02	- 0,06	- 0,11	0,00	- 0,04
-	0,65	- 0,43	- 0,30	- 0,48	- 0,76	- 0,74	- 0,74
-	0,16	- 0,04	- 0,22	- 0,16	- 0,15	- 0,21	
	0,25	0,36	0,25	0,15	- 0,01	0,12	0,25
	0,27	0,21	0,15	0,23	0,19	0,39	0,63
-	0,34	- 0,45	- 0,24	- 0,22	- 0,37	- 0,14	- 0,13
	0,05	0,13	0,30	0,25	0,16	0,36	0,29
	0,47	0,36	0,29	0,12	0,17	0,41	0,52
	0,12	0,10	- 0,01	- 0,10	- 0,27	- 0,34	- 0,35
	0,25	0,27	0,42	0,55	0,92	0,80	
	0,19	0,02	- 0,13	- 0,36	- 0,47	- 0,28	- 0,31
	0,26	- 0,01	- 0,36	- 0,37	- 0,22	0,04	0,00
	0,38	0,08	- 0,11	- 0,31	0,32		
M	0,14	0,11	0,05	- 0,03	- 0,01	0,07	0,08
$\zeta_{\pm}$	0,33	$\pm$ 0,29	$\pm$ 0,27	$\pm$ 0,31	$\pm$ 0,40	$\pm$ 0,37	$\pm$ 0,39
$\zeta_{\mp}$	0,08	$\pm$ 0,07	$\pm$ 0,06	$\pm$ 0,07	$\pm$ 0,10	$\pm$ 0,09	$\pm$ 0,10

Tabelle 10: Änderung der Wärmetransportzahl ($\Delta \lambda$) ohne medikamentöse Beeinflussung

	- 1 Std.	- $\frac{1}{2}$ Std.	0	$\frac{1}{2}$ Std.	1 Std.	1 $\frac{1}{2}$ Std.	2 Std.	2 $\frac{1}{2}$ Std.
	0,24	- 0,32	0,07	- 0,47	- 1,03	- 0,13	- 0,43	- 0,47
	- 0,12	0,01	0,12	- 0,13	- 0,30	- 0,13	0,00	0,07
	0,14	- 0,08	- 0,05	- 0,22	- 0,50	- 0,41	- 0,23	- 0,34
	- 0,13	0,03	0,09	0,42	0,37	0,29	0,67	0,36
		0,12	- 0,11	- 0,03	- 0,19	- 0,07	0,14	0,18
	0,01	- 0,10	0,11	- 0,04	- 0,09	0,01	- 0,05	- 0,03
	- 0,08	0,01	0,07	- 0,04	0,01	0,17	0,12	0,15
	0,63	- 0,29	- 0,34	- 0,33	- 0,23	- 0,27	- 0,36	- 0,30
	- 0,03	- 0,16	0,21	0,02	- 0,23	- 0,20	0,07	- 0,33
M	0,08	0,09	0,02	- 0,09	- 0,24	- 0,08	- 0,01	- 0,08
$\zeta \pm$	0,26	$\pm$ 0,15	$\pm$ 0,16	$\pm$ 0,25	$\pm$ 0,38	$\pm$ 0,22	$\pm$ 0,33	$\pm$ 0,29
$\zeta_M \pm$	0,09	$\pm$ 0,05	$\pm$ 0,05	$\pm$ 0,08	$\pm$ 0,13	$\pm$ 0,07	$\pm$ 0,11	$\pm$ 0,10

	3 Std.	3 $\frac{1}{2}$ Std.	4 Std.	4 $\frac{1}{2}$ Std.	5 Std.	5 $\frac{1}{2}$ Std.	6 Std.
			- 0,03	- 0,34	- 0,37	- 0,23	- 0,45
	- 0,12	- 0,17	- 0,10	- 0,28	0,03	- 0,53	- 0,39
	- 0,24	- 0,22	- 0,18	- 0,03	0,24	- 0,14	- 0,56
	0,64	0,10		0,22	0,61	0,70	0,44
	- 0,17	- 0,09	- 0,15	- 0,04	- 0,12	- 0,16	- 0,14
	- 0,09	0,22	- 0,09	0,12	0,19	- 0,22	- 0,09
	0,05	- 0,09	- 0,06	0,00	0,22	- 0,01	- 0,05
	- 0,30	- 0,61	- 0,80	- 0,38		0,01	- 0,50
	0,00	0,08	- 0,37	0,32	0,52	0,10	0,10
M	- 0,03	- 0,15	- 0,22	- 0,05	0,16	- 0,05	- 0,18
$\zeta \pm$	0,29	$\pm$ 0,29	$\pm$ 0,26	$\pm$ 0,25	$\pm$ 0,32	$\pm$ 0,35	$\pm$ 0,33
$\zeta_M \pm$	0,10	$\pm$ 0,10	$\pm$ 0,09	$\pm$ 0,08	$\pm$ 0,11	$\pm$ 0,12	$\pm$ 0,11

Tabelle 11: Änderung der Wärmetransportzahl ($\Delta \lambda$) bei
Applikation von $3 \times 0,5 \text{ g} = 25 \text{ mg/kg}$
Crataegutt-100

	- 1 Std.	- $\frac{1}{2}$ Std.	0	$\frac{1}{2}$ Std.	1 Std.	1 $\frac{1}{2}$ Std.	2 Std.	2 $\frac{1}{2}$ Std.
		- 0,18	0,19	0,26	0,66	- 0,20	- 0,04	
0,01	0,01	- 0,03	0,26	0,38	- 0,13	0,20	0,41	
0,20	- 0,14	- 0,06	0,31	0,39	0,09	- 0,06	- 0,32	
- 0,07	- 0,03	0,12	0,01	0,36	0,49	0,43	0,05	
0,14	0,08	- 0,21	0,42	0,88	0,50	0,12		
- 0,33	- 0,50	- 0,16	0,04	0,11	- 0,01	- 0,86	- 0,73	
		0,02	- 0,02	- 0,05	- 0,09	- 0,15	- 0,25	- 0,23
		- 0,06	0,07	0,19	0,10	0,32	0,45	0,46
0,11	- 0,08	- 0,22	- 0,18	- 0,18	- 0,02	0,07	- 0,25	
0,16	- 0,10	- 0,06	- 0,30	- 0,30	- 0,17	- 0,26	- 0,32	
		- 0,06	0,08	0,08	0,29	0,14	0,10	- 0,09
		- 0,02	0,02	0,15	0,08	0,39	0,51	- 0,04
		- 0,25	0,25	0,52	0,88	0,51	0,43	0,59
- 0,09	0,02	0,07	0,36	0,43	0,06	0,42	0,42	
		- 0,14	0,15	0,30	0,21	0,18	0,27	- 0,17
- 0,20	0,06	0,15	0,64	0,47	0,50	0,62	0,35	
- 0,12	0,04	0,07	0,33	0,28	0,10	0,24	0,34	
- 0,10	- 0,03	0,12	0,10					
M	0,03	- 0,08	0,03	0,19	0,29	0,15	0,14	0,03
ζ	$\pm 0,17$	$\pm 0,14$	$\pm 0,13$	$\pm 0,24$	$\pm 0,33$	$\pm 0,26$	$\pm 0,37$	$\pm 0,38$
ζ_M	$\pm 0,05$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,06$	$\pm 0,08$	$\pm 0,06$	$\pm 0,09$	$\pm 0,10$

3 Std.	3 $\frac{1}{2}$ Std.	4 Std.	4 $\frac{1}{2}$ Std.	5 Std.	5 $\frac{1}{2}$ Std.	6 Std.
	- 0,37	- 0,09				
0,18	- 0,20	- 0,09	0,09	0,05	0,18	
		- 0,78	0,13	- 0,08		
- 0,06	0,03	0,55	0,03	- 0,21	- 0,04	
0,27	0,27	0,36	0,20	0,26	0,18	0,27
- 0,53	- 0,64	- 0,50	- 0,68	- 0,50	- 0,72	- 0,01
0,56	- 0,42	- 0,63	- 0,75	- 0,33	- 0,25	- 0,70
	0,60	0,67		0,87	0,71	- 0,36
- 0,13	- 0,10	- 0,13	- 0,34	- 0,23	0,04	0,73
- 0,30	- 0,25	- 0,14				- 0,09
- 0,03	- 0,24					
0,33	0,25		0,52	0,45	0,27	
0,50	0,54	0,52	0,58	0,82	0,97	0,43
			0,15	0,31	0,04	1,17
- 0,18	- 0,21		- 0,11	0,02	- 0,11	- 0,14
0,59	0,29	0,41	0,27	0,15	0,19	- 0,31
0,29	0,16	0,10	0,40	0,51	0,69	0,29
M 0,12	- 0,02	0,02	0,04	0,15	0,17	0,12
$\zeta \pm 0,35$	$\pm 0,36$	$\pm 0,47$	$\pm 0,42$	$\pm 0,41$	$\pm 0,44$	$\pm 0,54$
$\zeta_m \pm 0,10$	$\pm 0,09$	$\pm 0,13$	$\pm 0,12$	$\pm 0,11$	$\pm 0,12$	$\pm 0,16$

Tabelle 12: Änderung der Wärmetransportzahl ($\Delta \lambda$) bei
Applikation von $3 \times 0,5 \text{ g} = 35 \text{ mg/kg}$
Crataegutt-100

	$-\frac{1}{2}$ Std.	0	$\frac{1}{2}$ Std.	1 Std.	$1\frac{1}{2}$ Std.	2 Std.	$2\frac{1}{2}$ Std.	3 Std.
	0,15	- 0,15	0,17	0,22	0,32	0,17	0,25	0,25
	0,00	0,23	0,04	- 0,08	0,01	0,17	0,27	0,18
	0,00	0,00	0,05	0,07	0,12	0,22	0,17	0,17
	0,00	0,00	0,27	0,27	- 0,12	0,35	0,47	0,33
		0,00	- 0,07	- 0,08	0,18	0,09	- 0,06	- 0,06
	0,00	0,19	0,28	0,34	0,27	0,25	0,25	0,07
	0,00	0,05	0,32	0,08	0,28	0,29	0,30	0,25
	0,00	0,01	0,08	0,20	0,25	0,25	0,19	- 0,07
		0,00	0,14	0,50	0,50	0,60	0,89	0,67
		0,00	0,74	0,99	0,73	1,00	0,80	0,80
		0,00	0,00	0,32	0,72	0,75	0,55	0,47
	0,00	0,00	0,00	0,30	0,40	0,40	0,45	0,45
M	0,02	0,03	0,17	0,26	0,31	0,38	0,38	0,29
6	$\pm 0,06$	$\pm 0,10$	$\pm 0,22$	$\pm 0,29$	$\pm 0,24$	$\pm 0,27$	$\pm 0,27$	$\pm 0,27$
6 _M	$\pm 0,02$	$\pm 0,03$	$\pm 0,06$	$\pm 0,08$	$\pm 0,07$	$\pm 0,08$	$\pm 0,08$	$\pm 0,08$
	$3\frac{1}{2}$ Std.	4 Std.	$4\frac{1}{2}$ Std.	5 Std.	$5\frac{1}{2}$ Std.	6 Std.	$6\frac{1}{2}$ Std.	7 Std.
	0,37	0,18	0,23	0,21	0,20	0,25	0,25	- 0,05
	0,27	0,27	0,34	0,37	0,34	0,43	0,21	- 0,03
	- 0,23	- 0,23	- 0,29	- 0,27	- 0,13	- 0,18	- 0,23	
	0,30	0,18	0,27	0,00	0,00	0,10	0,22	0,10
	- 0,06	- 0,04	- 0,01	- 0,08	- 0,26	- 0,06	- 0,06	- 0,11
	0,15	0,34	0,22	0,20	0,23	0,30	0,43	0,31
	0,08	0,10	0,15	0,36	0,15	0,10	0,17	0,28
	- 0,21	- 0,04	0,00	0,05	0,01	0,00	0,08	0,00
	0,77	1,20	1,23	1,23	0,97	0,59	0,75	0,55
	0,63	0,69	0,58	0,65	0,53	0,81	1,15	
	0,45	0,75	0,75	0,95	1,02	0,80	0,75	
	0,55	0,58	0,25	1,25	1,10	0,90	0,80	
M	0,26	0,33	0,33	0,41	0,35	0,34	0,37	0,13
6	$\pm 0,32$	$\pm 0,40$	$\pm 0,43$	$\pm 0,50$	$\pm 0,46$	$\pm 0,37$	$\pm 0,39$	$\pm 0,23$
6 _M	$\pm 0,09$	$\pm 0,12$	$\pm 0,13$	$\pm 0,14$	$\pm 0,13$	$\pm 0,10$	$\pm 0,11$	$\pm 0,08$

Tabelle 13: Änderung der Wärmetransportzahl ($\Delta \lambda$) bei
Applikation von $3 \times 2,0 \text{ g} = 70 \text{ mg/Kg}$
Crataegutt-100

	- 1 Std.	- $\frac{1}{2}$ Std.	0	$\frac{1}{2}$ Std.	1 Std.	$1\frac{1}{2}$ Std.	2 Std.	$2\frac{1}{2}$ Std.
	- 0,12	0,14	- 0,03	0,14	0,08	0,12	0,24	0,12
		- 0,03	0,03	0,39	0,28	0,19	0,23	0,41
	0,06	0,01	0,04	0,21	0,17	0,20	0,31	0,23
	- 0,21	0,07	0,14	0,12	0,30	0,25	0,32	0,28
	0,24	- 0,06	0,31	0,46	0,41	0,42	0,56	0,25
	- 0,03	0,03	0,00	0,21	0,31	0,25	0,36	0,27
	- 0,16	0,13	0,03	- 0,01	0,09	- 0,04	0,07	0,05
	0,04	- 0,03	- 0,01		0,24		0,38	0,34
	- 0,10	0,03	0,07	0,13	0,10	0,08	0,20	0,17
	- 0,11	- 0,04	0,16	0,58	0,31	0,42	0,58	0,58
	- 0,09	0,01	0,11	0,25	0,21	0,47	0,33	0,23
	- 0,17	- 0,01	0,10	0,34	0,30	0,30	0,50	0,44
	- 0,16	- 0,03	0,14	0,01	0,25	0,29	0,44	0,34
	- 0,16	0,01	0,16	0,32	0,37	0,27	0,16	0,35
	- 0,12	- 0,06	0,24	0,32	0,46	0,28	0,33	0,27
	- 0,23	0,02	0,11	0,23	0,28	0,21	0,32	0,15
		- 0,05	0,30	0,46	0,58	0,52	0,55	0,56
M	- 0,09	0,01	0,11	0,26	0,28	0,26	0,35	0,29
ζ	$\pm 0,12$	$\pm 0,06$	$\pm 0,10$	$\pm 0,16$	$\pm 0,13$	$\pm 0,15$	$\pm 0,15$	$\pm 0,14$
ζ_M	$\pm 0,03$	$\pm 0,01$	$\pm 0,02$	$\pm 0,04$	$\pm 0,03$	$\pm 0,04$	$\pm 0,04$	$\pm 0,03$

	3 Std.	3 $\frac{1}{2}$ Std.	4 Std.	4 $\frac{1}{2}$ Std.	5 Std.	5 $\frac{1}{2}$ Std.	6 Std.
	0,39	0,34	0,24	0,46	0,57	0,16	0,10
	0,34	0,22	0,96	0,75	0,92	0,79	0,77
	0,08	- 0,13	0,17	0,12	0,09	0,47	0,47
	0,26	0,32	0,23	0,10	0,25	0,26	0,39
-	0,06	0,17	0,21	0,09	0,21	0,17	0,31
	0,12	- 0,04	- 0,08	- 0,04	0,02	- 0,05	- 0,15
	0,05	- 0,13	- 0,13	- 0,35	- 0,26	0,03	- 0,02
	0,37	0,48	0,42	0,53	0,59	0,63	0,71
	0,13	0,10	0,14	- 0,07	- 0,19	- 0,23	0,12
	0,75	0,70	0,78	0,63	0,85	0,94	0,65
	0,25	0,29	0,25	0,14	0,20	0,30	0,17
	0,54	0,48	0,43		0,43	0,25	0,30
	0,24	0,14	0,18	0,24	0,21	0,12	0,20
	0,26	0,15	0,25	0,23	0,18	0,15	0,29
	0,27	0,41	0,33	0,27	0,34	0,27	0,41
	0,33	0,34	0,35	0,18	0,34	0,47	0,41
	0,52	0,32	0,30	0,38	0,36	0,58	0,81
M	0,28	0,24	0,29	0,23	0,30	0,31	0,35
$\zeta \pm$	0,20	$\pm$ 0,22	$\pm$ 0,30	$\pm$ 0,28	$\pm$ 0,32	$\pm$ 0,30	$\pm$ 0,27
$\zeta_M \pm$	0,05	$\pm$ 0,05	$\pm$ 0,07	$\pm$ 0,07	$\pm$ 0,08	$\pm$ 0,07	$\pm$ 0,06

Tabelle 14: Änderung der Wärmetransportzahl (λ =
Ausgangswert um 10^{00}) unter fortgesetzter
Crataeguttapplikation

1	14,22	13,53	16,06	12,54	14,23	13,58
2	14,10	13,71	15,34	12,95	14,71	13,42
3	14,16	13,48	15,56	12,72	14,58	13,71
4	14,23	13,13	15,06	12,79	14,63	13,53
5	14,16	13,04	13,54	12,59	14,50	13,79
6	14,47	13,68	13,49	12,70	14,41	13,51
7	15,15	13,73	13,42	12,93	14,64	13,60
8	14,15	13,64	14,32	12,85	14,53	13,78
9	15,07	13,70	13,80	12,85	14,78	14,19
10	14,66	13,69	14,63	12,61	14,72	13,88
11	14,79	13,53	14,79	13,01	14,93	13,91
12	14,13	13,37	14,18	14,36	14,94	13,97
13	14,55	13,96	13,79	14,41	15,86	13,82
14	14,93	14,07	14,01	14,70	15,64	14,35
15	14,73	13,65	14,79	14,96	15,53	14,67
16	15,23	13,83	14,89	14,99	15,17	14,13
17	15,13	13,74	14,84	14,47		14,39
18	14,89	14,10	15,36	14,52		13,61
19	14,91	14,01	14,96	14,33		13,91
20	14,60	13,76	14,51	14,96		
21	14,51	14,20	15,04	14,49		
22	14,67	14,16	15,21	14,48		
23	14,45	14,16	14,90	14,97		
24	14,18	13,79	14,97	15,37		
25	16,10	13,97	15,25	14,78		
26	16,05	14,13		14,02		
27	15,89	14,51		13,80		
28	15,94	13,75		14,54		
29	15,91	13,85		14,12		
30		14,35		14,41		

31	14,52
32	14,22
33	14,08
34	14,12
35	13,99
36	14,36
37	14,67
38	14,27
39	14,63
40	14,13

Tabelle 15: Änderung der Wärmetransportzahl ($\Delta \lambda$) nach
intravenöser Applikation von 3 ml/kg =
15 mg/kg Crataegutt-100

	30''	60''	2'	3'	5'	10'	15'
	0,05	0,10	0,25	0,40	0,35	0,20	0,05
-	0,05	0,20	0,35	0,15	0,45	0,25	0,15
	0,15	0,25	0,25	0,10	0,15	0,15	0,10
	0,10	0,00	0,00	0,10	0,20	0,20	0,15
	0,35	0,40	0,35	0,20	0,15	0,15	0,15
	0,10	0,15	0,20	0,15	0,15	0,15	0,15
	0,05	0,15	0,20	0,15	0,15	0,05	0,05
	0,10	0,15	0,25	0,25	0,25	0,10	0,00
	0,05	0,05	0,20	0,20	0,20	0,05	0,05
	0,15	0,25	0,25	0,25	0,20	0,15	0,10
M	0,11	0,17	0,23	0,20	0,23	0,15	0,10
$\zeta \pm$	0,10	$\pm$ 0,11	$\pm$ 0,10	$\pm$ 0,09	$\pm$ 0,10	$\pm$ 0,06	$\pm$ 0,06
$\zeta_M \pm$	0,03	$\pm$ 0,04	$\pm$ 0,03	$\pm$ 0,03	$\pm$ 0,03	$\pm$ 0,02	$\pm$ 0,02

Tabelle 16: Änderung der Wärmetransportzahl ($\Delta \lambda$) nach
intravenöser Gabe von 5 ml/kg = 25 mg/kg
Crataegutt-100

	30''	60''	2'	3'	5'	10'	15'
	0,10	0,05	0,35	0,25	0,30	0,15	0,10
	0,30	0,10	- 0,05	0,05	0,20	0,25	0,10
	0,15	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,15
	0,20	0,10	0,20	0,20	0,20	0,05	0,05
	0,25	0,10	0,10	0,20	0,20	0,20	0,10
-	0,15	0,15	0,20	0,10	0,10	0,15	0,05
-	0,25	0,00	- 0,05	0,00	0,10	0,25	0,10
	0,30	0,20	0,20	0,20	0,10	0,10	0,00
	0,25	0,40	0,35	0,35	0,30	0,10	0,05
	0,15	0,25	0,40	0,35	0,25	0,15	0,05
	0,15	0,30	0,45	0,40	0,30	0,15	0,15
-	0,10	0,05	0,15	0,25	0,15	0,15	0,05
	0,10	0,15	0,20	0,25	0,15	0,05	0,05
	0,10	0,20	0,25	0,20	0,15	0,05	0,00
	0,15	0,25	0,30	0,30	0,65	0,60	0,10
M	0,16	0,17	0,22	0,22	0,22	0,17	0,07
σ	$\pm 0,11$	$\pm 0,11$	$\pm 0,15$	$\pm 0,11$	$\pm 0,14$	$\pm 0,14$	$\pm 0,05$
σ_M	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,04$	$\pm 0,03$	$\pm 0,04$	$\pm 0,04$	$\pm 0,01$

Tabelle 17: Änderung der Wärmetransportzahl ($\Delta \lambda$) nach
intravenöser Gabe von 7 ml/kg = 35 mg/kg
Crataegutt-100

	30''	60''	2'	3'	5'	10'	15'
	0,05	0,20	0,45	0,70	0,75	0,45	0,25
-	0,10	0,20	0,45	0,60	0,70	0,55	0,40
-	0,15	- 0,20	- 0,20	0,20	0,15	0,20	0,25
	0,05	0,20	0,25	0,30	0,50	0,45	0,35
	0,05	0,05	0,15	0,15	0,05	0,05	0,05
	0,05	0,05	0,05	0,05	0,10	0,45	0,45
	0,10	0,05	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
-	0,15	0,10	0,15	0,15	0,20	0,20	0,25
	0,20	0,20	0,10	0,10	0,20	0,25	0,25
M	0,04	0,09	0,17	0,26	0,31	0,30	0,26
ζ	$\pm 0,11$	$\pm 0,13$	$\pm 0,20$	$\pm 0,23$	$\pm 0,27$	$\pm 0,18$	$\pm 0,13$
ζ_M	$\pm 0,04$	$\pm 0,04$	$\pm 0,07$	$\pm 0,08$	$\pm 0,09$	$\pm 0,06$	$\pm 0,04$

Tabelle 18: Änderung des Blutdruckes (Δ mm Hg) nach
intravenöser Gabe von 3 - 7 ml/kg =
15-35 mg/kg Crataegutt-100

30''	60''	2'	3'	5'	10'	15'
8	5	5	5	8	7	5
2	2	3	3	5	4	2
1	3	3	2	1	5	5
- 1	2	4	5	4	6	7
1	- 5	5	4	2	- 6	- 4
0	0	2	0	2	0	2
-10	-13	-20	-10	- 5	- 5	0
-10	- 8	- 7	- 5	0	- 1	- 1
- 2	- 5	- 5	- 5	0	5	5
-10	-13	-11	3	0	3	1
3	- 2	3	-22	8	6	13
4	-10	- 4	- 3	-12	- 2	- 2
- 5	- 3	- 3	- 8	- 3	- 2	- 3
-14	-20	- 2	-14	- 6	0	6
- 2	- 8	- 4	0	-12	- 6	0
- 2	- 5	- 3	-14	3	3	3
0	- 3	- 7	-21	- 9	- 4	- 5
- 1	- 7	-25	-26	- 8	- 3	0
2	- 4	-27	- 4	-18	- 8	- 9
0	- 6	-10	-18	0	2	2
- 4	-12	-24	- 6	-12	- 4	- 4
- 4	-20	-12	-32	0	6	10
-20	-48	-36	-24	-18	0	4
-24	-36	-30	-16	-16	2	2
6	-24	-18	- 4	- 2	10	10
- 6	- 8	-10	- 6	- 3	- 1	0
- 1	- 6	- 4	- 2	- 2	- 2	- 2
- 2	- 4	2	6	8	6	8
- 2	- 4	- 4	- 4	- 4	- 2	- 4
-12	-18	0	- 4	- 2	2	6
M- 3,5	- 9,3	- 8,0	- 7,4	- 3,1	- 0,7	1,9
$6 \pm 7,2$	$\pm 11,4$	$\pm 11,3$	$\pm 10,2$	$\pm 7,6$	$\pm 4,5$	$\pm 5,0$
$6_M \pm 1,3$	$\pm 2,1$	$\pm 2,1$	$\pm 1,9$	$\pm 1,4$	$\pm 0,8$	$\pm 0,9$

H. Literaturverzeichnis

BETZ, E., D. BRAASCH und H. HENSEL:

Die Wirkung von 2,6-Bis (diaethanolamino)
-4,8-dipiperidino (5,4-d)-pyrimidin auf
die Durchblutung von Myokard, Gehirn,
Niere, Leber, Haut und Muskulatur.
Arzneim. Forsch. 11, 333-336 (1961)

BETZ, E. und H. BENZING:

Fortlaufende Registrierung der lokalen
Myokarddurchblutung an wachen, frei beweg-
lichen Katzen.
Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch. 28,
437-440 (1963)

BETZ, E. und W. BOSSHAMMER: Die lokale Myokarddurchblutung von
wachen, frei beweglichen Katzen bei Ver-
fütterung vasoaktiver Substanzen.
Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch. 30,
321-324 (1965)

BETZ, E., H. HENSEL und W. DU MESNIL DE ROCHEMONT:

Simultane Messung der lokalen Myokarddurch-
blutung mit Wärmeleitmessern und ⁸⁵Krypton-
Clearance. . .
Pflügers Arch. 288, 389-400 (1966)

BÖHLAU, V. und E. BÖHLAU:

Kardio-pulmonale Leistungsprüfung bei
Applikation von Crataegus.
Fortschritte der Medizin 86, 669-673 (1968)

BOSSHAMMER, W.: Die Wirkung einiger vasoaktiver Substanzen
auf die lokale Myokarddurchblutung der Katzen
bei oraler Applikation
Inaug.-Diss., Marburg 1966

BRETSCHNEIDER, H. J.:

Pharmakotherapie coronarer Durchblutungs-
störungen mit kreislaufwirksamen Substanzen.
Verh. dtsch. Ges. innere Med. 69, 583-599 (1963)

DÖRNER, J. und E. WICK:

Schwankungen und Änderungen der Koronardurch-
blutung und des Blutdrucks am wachen Hund
bei fortlaufender Registrierung.
Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 25,
249-252 (1959)

FISCHER, A.R.:

Zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz
mit Crataegutt und Stenocrat.
Münchener Med. Wochenschrift 98, Heft 17,
605-606 (1956)

FISCHER, M.:

Ein altes Heilmittel bewährt sich in der moder-
nen Praxis.
Der Landarzt 41, 6 - 10 (1965)

FISEL, J.:

Neue Flavanoide aus Crataegutt
1. Mitteilung
Arzneim. Forsch. 15, 1417-1421 (1965)

FISEL, J.:

Neue Flavanoide aus Crataegus.
2. Mitteilung
Arzneim. Forsch. 16, 80-82 (1966)

GÄBLER, H. und G. TRUNZLER:

Grundsätzliches zur Chemie und Pharmakologie
des Weißdorns.
Berliner Medizin 18, 433-434 (1962)

GIBBS, F. A.:

A Thermoelectric Blood Flow Recorder of a Needle.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 31, 141-146 (1933)

GOLENHOFEN, K.H. HENSEL und G. HILDEBRANDT:

Durchblutungsmessung mit Wärmeleitelementen
in Forschung und Klinik.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1963

HALLWACHS, E.: Prüfung der Spezifität der koronarerweiternden
Substanz L 3428 mit Hilfe von Wärmeleitsonden.
Inaug.-Diss. Marburg 1970

HENSEL, H.: Fortlaufende Wärmeleitfähigkeits- und Durch-
blutungsmessung im Gewebe mit einer Differential
Calorimetersonde.
Ber. ges. Physiol. 162, 360 (1953/54)

HENSEL, H.: Die Messung der Muskeldurchblutung am Menschen.
Klin. Wochenschr. 34, 1223-1227 (1956)

HENSEL, H.: Durchblutungsmessung nach dem Prinzip der ge-
heizten Thermoelemente.
Kreislaufmessungen, 3. Freiburger Colloquium,
S. 52-67 München (1961)

HENSEL, H.: Neue Wärmeleitelemente zur Durchblutungsmessung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 278, 101-102 (1963)

HENSEL, H.: Langfristige Registrierung der Myokarddurch-
blutung am wachen Tier.
Kreislaufmessungen, 4. Freiburger Colloquium,
S. 145-148

HENSEL, H.: Neue Wärmeleitsonde zur Durchblutungsregistrie-
rung.
Naturwiss. 50, 155-156 (1963)

HENSEL, H. und L. PRIEBE:

Fluvographie
Medicotechnica 18, 74-78 (1970)

- JULIUS, M.: Klinische Erfahrung über die Behandlung von Herzkrankheiten mit parenteralen Crataegutt-Gaben.
Ärztl. Forsch. 13, 276-292 (1959)
- KANDZIORA, J.: Crataeguttwirkung bei koronaren Durchblutungsstörungen.
Münchener Med. Wochenschr. 111, 295-298 (1969)
- KANDZIORA, J.: Zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen.
Therapie Woche 22, 4082 (1972)
- KIESE, M. und G. LANGE:
Calorische Messung der Durchblutung des Herzmuskels.
Arch. exp. Pathol. und Pharmakol. 231, 149-157 (1957)
- KSINSIK, D.: Die Wirkung dreier vasoaktiver Stoffe auf die lokale Myokarddurchblutung von wachen, frei beweglichen Hunden bei oraler Applikation.
Inaug.-Diss. Marburg 1967
- LIETZ, W.: Klinische Erfahrung über die Behandlung von frischen Herzinfarkten mit parenteralen Crataegutt-Gaben.
Therapie Woche 21, 2170 (1971)
- MÄVERS, W.: Die Wirkung dreier oral applizierter Coronardilatatoren auf die lokale Myokarddurchblutung von wachen, frei beweglichen Hunden.
Inaug.-Diss. Marburg 1971
- MÄVERS, W. und H. HENSEL:
Veränderung der lokalen Myokarddurchblutung nach oraler Gabe eines Crataeguttextraktes bei nicht narkotisierten Hunden.
Arzneim. Forsch. 24, 783-785 (1974)

SCHETTLER, G.: Pharmakotherapie der coronaren Durchblutungsstörungen.
Verh. dtsch. Ges. innere Med. 69,
599-624 (1963)

SCHMAHL, F. W. und E. BETZ:

Die Wirkung von Δ - Isopropyl- Δ (N-methyl-N-homoveratryl)- γ -amino-propyl-3,4-dimethoxyphenylacetonnitril auf die Durchblutung von Myokard, Leber, Niere, Skelettmuskulatur und Gehirn der Katze.
Arzneim. Forsch. 14, 1159-1160 (1964)

SCHMAHL, F. W. und E. BETZ:

Die Reaktion der Durchblutung von Myokard, Leber, Niere, Skelettmuskulatur und Gehirn der Katze nach intravenöser Injektion von 3,4-Bis-p-(β -diäthylamino)-äthoxy-phenyl-hexan-dihydrochlorid.
Arzneim. Forsch. 14, 1359-1360 (1964)

SCHWABE, W.: Dreidimensionale Herztherapie
Dr. Willmar Schwabe, Karlsruhe (1974)

TRUNZLER, G. und E. SCHULER:

Vergleichende Studien über Wirkung eines Crataegutt-Extraktes, von Digitoxin, Digoxin und g-Strophanthin am isolierten Warmblüterherz.
Arzneim. Forsch. 12, 198-202 (1962)

TRUNZLER, G.: Über die Wirkung von oligomeren Procyanidinen aus Crataegutt-oxyacantha.
Persönliche Mitteilung (1973)

TRUNZLER, G.: Neue pharmakologische Aspekte zur Crataegutt-Therapie von Herzkrankheiten im Alter.
Vortrag: Kongress für Naturheilverfahren, Freudenstadt (16./17.3.1974)

WEINGES, K., P. KLOSS und G. TRUNZLER:

Über kreislaufwirksame dimere und oligomere
Dehydro-Catechine.

Planta Medica, Supplement 4/1971

WEINGES, K., P. KLOSS und H. JAGGY:

Über dimere und oligomere Dehydro-Catechine.

Arzneim. Forsch. 22, 166-168 (1972)

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich
Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte
Arbeit mit dem Titel:

" Reaktion der lokalen Myokarddurchblutung von wachen,
frei beweglichen Hunden und narkotisierten Katzen
auf orale und parenterale Applikation der Substanz
Crataegutt-100 "

in dem Physiologischen Institut der Universität Marburg
unter Leitung von Prof. Dr. H e n s e l ohne sonstige
Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit
keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfs-
mittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Fakultät
ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch
die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation
vorgelegt.

Marburg / Lahn, den 10.1.1975

Claudia Roddenig

Lebenslauf

Am 30. 9. 1949 wurde ich als Tochter der Eheleute Dr. med. Waldemar Roddewig und seiner Ehefrau Gertrud, geborene Schottmann, in Eltville am Rhein geboren.

In die Grundschule in Eltville wurde ich 1956 eingeschult. Nach bestandener Aufnahmeprüfung besuchte ich ab 1960 das Helene-Lange-Gymnasium in Wiesbaden, wo ich mich am 20. Juni 1968 erfolgreich der Reifeprüfung unterzog.

Im Wintersemester 1968/69 wurde ich an der Philipps-Universität in Marburg zum Studium der Medizin zugelassen. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich im Oktober 1969 und die ärztliche Vorprüfung im März 1971 ab.

Im Sommersemester 1971 setzte ich das Medizinstudium an der Universität in Wien fort und kehrte zum Wintersemester 1971/72 an die Philipps-Universität Marburg zurück.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Behrendes, Bommer, Buchholz, Daume, Dehnicke, Deutsch, Dimroth, Englhardt, Exner, Flamm, Friederich, Ganz, Gitsch, Graul, Hamelmann, Hensel, Hildebrandt, Holzner, Hort, Jacob, Karlson, Klaus, Koecke, Langer, Linneweh, Mann, Martini, Schmid, Schmitz-Moormann, Navratil, Petry, Pots, Reim, Rodeck, Rohen, Seidel, Siegert, Schleyer, Straub, Thoenes, Uhlarik, Walcher, Wehrmeyer

Marburg / Lahn, den 10.1.1975

Gerdie Roddewig

